UNIVERSITE PARIS-SUD — FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

1973

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(*DIPLOME D'ETAT*)

4

par

Chantal BRAZIER, épouse MARTY

née le 3 juillet 1946 à PARIS

(*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris*)

présentée et publiquement soutenue le 1973

LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE

A propos d'une observation

Président : Monsieur le Professeur J.-B. BOUVIER

ANNEE 1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543902_0018

UNIVERSITE PARIS-SUD — FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Chantal BRAZIER, épouse MARTY

née le 3 juillet 1946 à PARIS

(Ancien Externe des Hôpitaux de Paris)

présentée et publiquement soutenue le

LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE

A propos d'une observation

Président : Monsieur le Professeur J.-B. BOUVIER

ANNEE 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MARI

Qui m'a guidée tout au long de ce travail.

Avec toute mon affection.

A MES ENFANTS, OLIVIER et VINCENT.

A TOUTE MA FAMILLE.

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur AUBERT,

Qui nous a appris à examiner un malade et à l'écouter. Nous avons admiré la précision de son analyse et la clarté de son raisonnement, ses qualités humaines, l'atmosphère d'amitié qu'il fait régner autour de lui et l'accueil toujours chaleureux qu'il nous a réservé.

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail et espérons ne pas l'avoir déçu.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS,

Monsieur le Docteur R. VILAIN
Monsieur le Professeur J. HEPP
Monsieur le Professeur Agrégé M. GRIVAUX
Monsieur le Professeur Agrégé R. TOURNEUR
Monsieur le Professeur D. ALAGILLE
Monsieur le Professeur LEPAGE,

Ce que nous savons, nous vous le devons. Puisse notre vie de médecin être telle que nous restions digne de l'honneur que vous nous avez fait en nous comptant parmi vos élèves.

A NOS MAITRES DE LA MATERNITE DE MONTPELLIER,

Monsieur le Professeur J. CADERAS DE KERLEAU

Monsieur le Professeur G. DURAND

Monsieur le Professeur Agrégé J.L. VIALA.

Nous voudrions les assurer de notre profond respect et de notre fidèle reconnaissance.

Aux Laboratoires CIBA, et tout particulièrement au Docteur OCCELLI,

Avec nos sincères remerciements pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée dans la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui nous ont aidée dans ce travail, en particulier

Madame le Docteur LAINEE,
Monsieur le Docteur BAISSUS.

Qu'ils soient assurés de notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

L'hémochromatose primitive, à laquelle nous limiterons ce travail, est connue depuis le milieu du XIX siècle. Elle a d'abord été décrite sous des noms divers, la multiplicité des termes proposés reflétant les incertitudes qui subsistaient sur sa nature exacte : on l'a successivement appelée : cirrhose pigmentaire, diabète bronzé, jusqu'à ce que le terme d'hémochromatose, initialement proposé par VON RECKLINGHAUSEN (1889) se soit imposé (*177*).

L'hémochromatose est une maladie génétique, frappant avec prédilection le sexe masculin ; elle se caractérise par un stockage viscéral diffus du fer associé à des lésions tissulaires. Le primum movens en est une absorption excessive du fer, à laquelle s'ajoute probablement un trouble du métabolisme de celui-ci dans l'organisme.

Sur le plan clinique, les lésions atteignent électivement le foie, le pancréas, les glandes endocrines et associent mélanodermie, hépatomégalie, diabète et insuffisance génitale. Ces diverses manifestations cliniques témoignent essentiellement de la défaillance fonctionnelle des viscères les plus sévèrement atteints par la surcharge ferrique et la sclérose ; elles n'apparaissent qu'après une longue durée d'évolution et correspondent à une phase tardive, souvent très avancée de la maladie.

A ces lésions majeures, il peut s'en ajouter une dont

la fréquence est loin d'être négligeable et dont le pronostic est grave : c'est l'atteinte cardiaque.

Celle-ci avait été signalée dès 1888 par BRAULT et GAILLARD. Puis les publications se sont multipliées en même temps que les techniques d'investigation se perfectionnaient. Nous vous proposons, dans ce travail, d'étudier plus particulièrement ces lésions cardiaques de l'hémochromatose dont l'observation suivante est un exemple caractéristique.

OBSERVATION

Monsieur SIB... Maurice, 40 ans, n'a aucun antécédent pathologique jusqu'en décembre 1969.

A cette date apparaît un diabète clinique (polyurie, polydipsie intense, asthénie croissante et amaigrissement récent de plus de 5 kgs). Diabète biologique également, avec une glycémie à 2g60 s'accompagnant de glycosurie et de cétonurie massives.

Une tentative de traitement par les anti-diabétiques oraux (Glucophage 3 comprimés par jour), s'avère insuffisante et Monsieur SIB... est hospitalisé en janvier 1970 dans le Service du Docteur AUBERT (Hopital Paul Brousse), pour un précoma diabétique. A l'occasion de l'hospitalisation sont notés :

- une pigmentation particulière du malade, dont la peau est brûne, de coloration métallique, avec prédominance au niveau des zones découvertes (alors que plis de flexion, zones de frottement et mamelons sont sans particularité). Par contre, il existe une pigmentation muqueuse associée, avec présence de taches ardoisées au niveau de la muqueuse buccale (voute palatine) et de la muqueuse du gland. Cette pigmentation semble connue depuis l'enfance. On retrouvera une pigmentation cutanée aussi importante chez une soeur et chez le fils du malade.

A cette pigmentation s'associent :

1) Une hépatomégalie (22 cm) ferme, de surface lisse, à bord inférieur tranchant ; elle n'est pas douloureuse.

2) Une splénomégalie modérée.

3) Il n'existe ni circulation collatérale, ni ascite.

4) Par contre, on retrouve cliniquement un syndrome déficitaire pluri-endocrinien :

- peu fine, sèche, écailleuse,
- pilosité pubienne (de type masculin) et axillaire réduite,
- organes génitaux externes de taille et de morphologie normales, pas d'impuissance.

Devant ce tableau, on porte le diagnostic d'hémochromatose, dont il convient d'apporter la preuve biologique et de faire un bilan plus complet.

- Fer sérique peu élevé (150 gamma par ml),
- coefficient de saturation de la sidérophiline 80 %,
- sidérurie provoquée par épreuve au Desféral (8,75 mg par 24 h), (test considéré comme positif si la sidérurie est supérieure à 3 mg).

Ce diagnostic biologique est confirmé par :

- une laparoscopie (montrant un gros foie de couleur rouille) avec ponction-biopsie hépatique montrant, à l'examen histologique de la pièce, des travées hépatiques bourrées de pigments en grosses mottes d'origine hémosidériniques.

- Par ailleurs, un bilan fait chez le fils du malade lui-même pigmenté, non diabétique, montre un fer sérique à 150 gamma par ml avec un coefficient de saturation de la sidérophiline à 50 %.

Un bilan plus complet des atteintes viscérales de l'hémochromatose, fait chez notre malade, a donné les résultats suivants :

- le diabète est d'un équilibre très instable,

avec une glycosurie des 24 heures voisinant 50 g.

Il n'existe pas de complication dégénérative majeure : le fond d'oeil est normal, il existe néanmoins des crampes des mollets à l'effort, avec à la palpation, des pouls pédieux et tibiaux postérieurs faibles, et à l'oscillométrie, confirmation d'une insuffisance circulatoire du tiers inférieur de jambe.

- L'exploration fonctionnelle hépatique est entièrement normale.

- Il existe une atteinte pluri-endocrinienne :

• Thyroïde : réflexogramme 300 ms, iodémie un peu basse (2,5 µg/100 ml d'iode total, (2 µg/100 ml d'iode protidique). Epreuve de fixation thyroïdienne normale.

• Surrénales : taux de base abaissé de 17 céto et 17 O.H. stéroïdes urinaires (respectivement 4 mg et 2,5 mg par 24 h, taux de base du cortisol plasmatique normal (13,7), avec réponse normale au Synacthène.

• Hypophyse : F.S.H. taux normal (<40 US)

- Le bilan cardio-vasculaire dont on verra l'importance dans l'évolutivité de la maladie, est peu perturbé à cette époque.

. Les signes fonctionnels sont totalement absents, en particulier, il n'existe pas de dyspnée.

. T.A. normale à 11,5/7 avec pouls régulier (60/mn).

. Auscultation cardiaque : bruits un peu assourdis avec rythme à 3 temps.

. Electro-cardiogramme : rythme sinusal, régulier avec ischémie antéro-latérale gauche.

AU TOTAL :

Sujet jeune, atteint d'hémochromatose primitive (aucune notion d'intoxication éthylique ou de transfusion répétée n'étant retrouvée), découverte à l'occasion de la décompensation d'un diabète acido-cétosique. A cette époque, il n'existe aucun signe de décompensation cardiaque.

Dès le début de l'hospitalisation (janvier 1970), l'équilibration du diabète est entreprise (Insuline N.P.H. 2 x 30 unités par jour, puis Insuline Actrapid), mais l'équilibre est difficile à obtenir et une glycosurie importante persiste.

A partir du mois de mars, on entreprend un traitement à visée étiologique associant :

• Saignées à raison d'une saignée de 300 cc par semaine et Desféral : 1 injection intra-musculaire de 500 mg par jour.

Le malade est nettement amélioré quand, brusquement, fin mars survient une décompensation cardiaque brutale avec :

- dyspnée de décubitus,
- apparition d'oedèmes bilatéraux des membres inférieurs (prise de poids de 3 kgs en 3 jours),
- augmentation de l'hépatomégalie qui devient douloureuse et s'accompagne de turgescence des jugulaires,
- matité des deux bases pulmonaires,
- discrète lame d'ascite.

La pression veineuse est de 30 cm d'eau.

Le cliché thoracique objective une cardiomégalie importante globale, et un comblement des culs de sac droit et gauche.

L'E.C.G. montre un passage en arythmie complète avec tachyarythmie et micro-voltage.

Le malade est alors transféré en milieu cardiologique (Docteur PICARD à BICETRE) où le diagnostic de tamponnade a été éliminé.

Dans les jours qui suivent, après un retour spontané en rythme sinusal, sont notés des troubles du rythme : extra-systoles auriculaires bigéminées, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (PR : 20/100), arrêts sinusaux avec extra-systoles supra-ventriculaires qui témoignent de l'atteinte myocardique.

Par ailleurs, apparaît sur les clichés thoraciques, une opacité triangulaire, de limites nettes, dont la coexistence avec des signes de phlébothrombose du membre inférieur gauche font porter le diagnostic d'embolie pulmonaire (il est à noter qu'une scintigraphie pulmonaire faite à cette époque ne confirmera pas le diagnostic clinique).

Néanmoins, sous traitement associant diurétiques et anti-coagulants, une amélioration clinique s'établit rapidement.

Par la suite et malgré une seconde poussée d'insuffisance cardiaque en avril, l'état général s'améliore sous l'effet du traitement combiné :

- Saignées et Desféral (repris dès l'arrêt des anti-coagulants),
- Traitement à visée cardiaque : diurétiques et Ouabaïne.

A cette époque, le malade part en convalescence au Centre d'Evecquemont où il sera suivi par le Docteur G. GOGLIN. L'état cardiaque s'est nettement amélioré : il n'existe ni dyspnée ni oedèmes. Le foie a diminué de volume, est indolore. Le volume cardiaque global est en régression sur les clichés thoraciques.

A l'E.C.G. : rythme sinusal avec quelques troubles de la repolarisation et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré (avec PR 22/100) et intra-ventriculaire (bloc de branche droit intermittent).

Sur le plan du diabète, l'équilibre est meilleur avec diminution des doses d'insuline nécessaires.

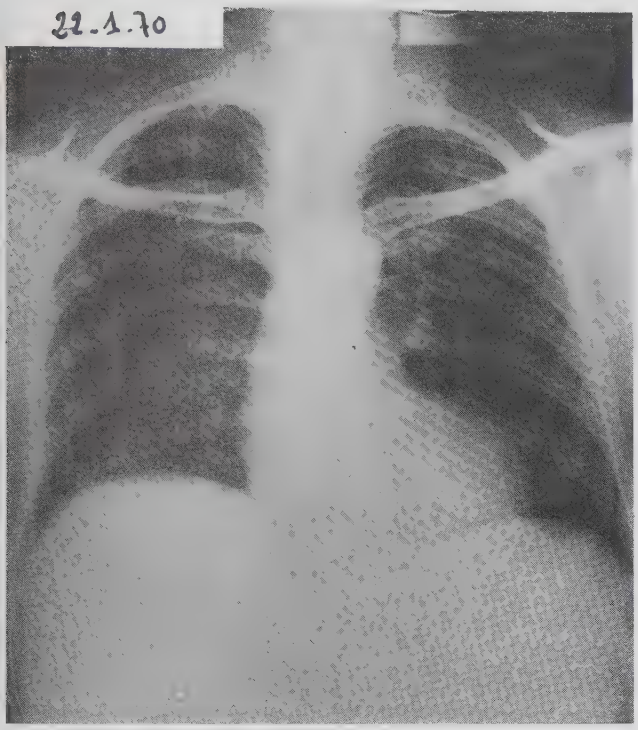
Le fer sérique est alors à 184 gamma avec un coefficient de saturation de la sidérophiline à 61 % (capacité totale de fixation 300 gamma).

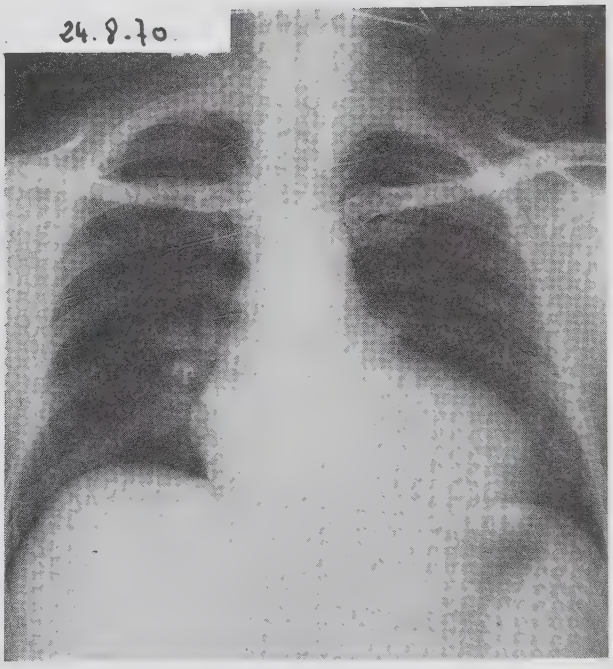
Cette amélioration est de courte durée et, en septembre, le malade est à nouveau hospitalisé dans un tableau d'insuffisance cardiaque majeure :

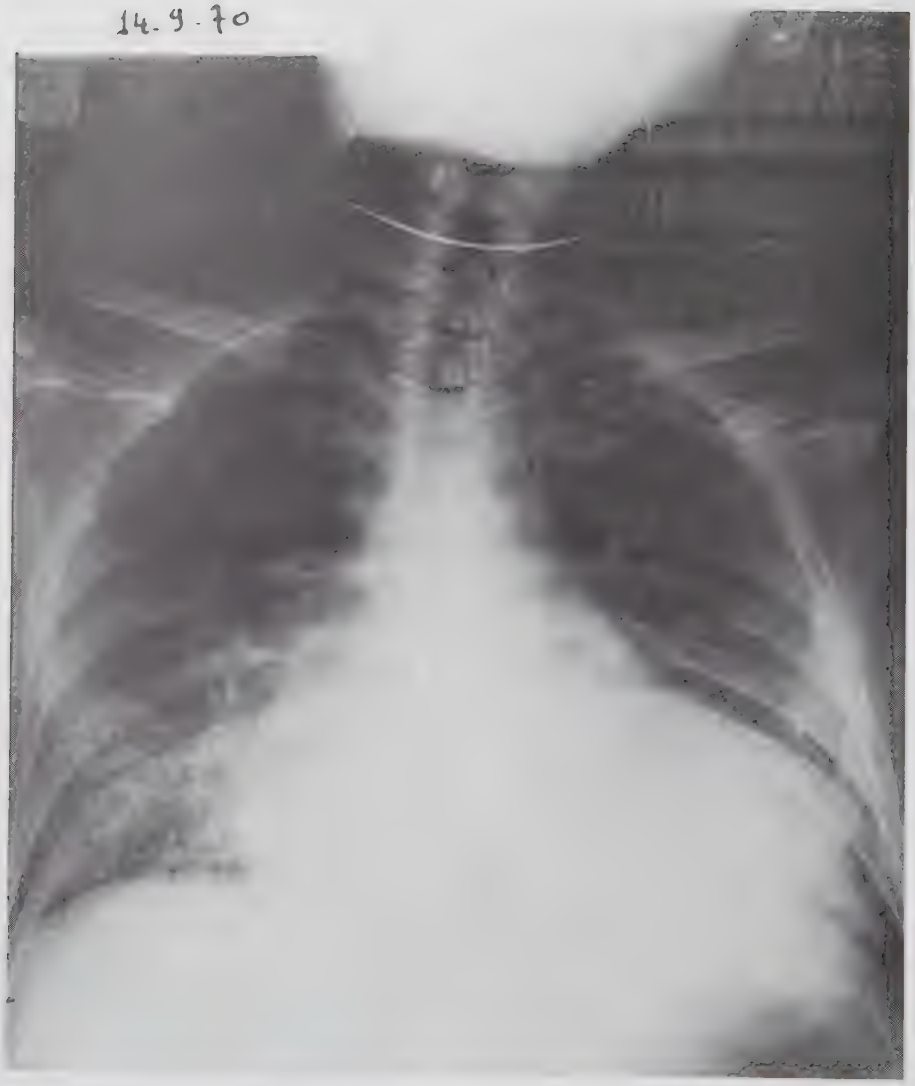
- dyspnée avec tachypnée, cyanose et angoisse,
- douleur thoracique postérieure gauche,
- turgescence des jugulaires et hépatomégalie douloureuse,
- T.A. 9/5, pouls : 160/mn, pression veineuse : 17 cm d'eau,
- auscultation cardiaque : rythme régulier, bruit de galop gauche présystolique,
- radio-thoracique : très gros coeur, avec impression de débord droit et aspect de double contour,
- E.C.G. : bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré (PR 22/100), hypertrophie ventriculaire et auriculaire gauche.

Le malade est alors transféré dans le service du Docteur DEPARIS, unité de réanimation (Pr AUZEPY). Les jours suivants sont notés :

- des troubles du rythme : fibrillation auriculaire paroxystique, rapide, puis nombreuses extra-systoles auricu-


22.1.70


24.8.70



Electrocardiogramme du 18 9 70
(Dérivation V – I)

laires ectopiques,

• des troubles électrolytiques : hypochloronatrémie, augmentation du volume sanguin, oligurie, kaliémie normale (4,4 mEq/1),

• apparition de troubles psychiques et de vomissements traduisant une hyperhydratation à laquelle s'ajoute une acidose métabolique (pH : 7,34) avec cétonurie massive.

Devant ce tableau, on tente une dialyse péritonéale au cours de laquelle survient un arrêt cardiaque non rattrapable.

EN CONCLUSION :

Homme de 40 ans, présentant une hémochromatose idiopathique découverte en janvier 1970 à 1'occasion d'une poussée acidocétosique. Au diabète s'associent une insuffisance poly-endocrinienne légère, et une insuffisance cardiaque rapidement progressive. En mars 1970, le malade présente une phlébite du membre inférieur gauche et une embolie pulmonaire responsable d'une décompensation cardiaque brutale grave.

Au Desféral institué à partir de mars, des saignées sont associées à partir d'avril (au total : 10 saignées de 300 cc sont faites jusqu'en septembre) quand une seconde poussée d'insuffisance cardiaque survient. Le début brutal de 1'épisode, associé à des signes de défaillance droite, fait évoquer un second épisode embolique mais les signes électriques sont absents et 1'E.C.G. comparable aux précédents.

La dyspnée de décubitus va se majorer rapidement ainsi que les signes d'insuffisance ventriculaire droite.

Il existe une hypochloronatrémie rendant difficile l'emploi des diurétiques. Devant l'importance de l'oligo-anurie, des signes cliniques et biologiques d'hyperhydratation, il est décidé de poser une dialyse péritonéale au cours de laquelle survient un arrêt cardiaque non rattrapable.

- A LA VERIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE (PROFESSEUR PAILLAS) :

MACROSCOPIQUEMENT :

Il existe une ascite discrète dans le péritoine faite de liquide citrin.

L'aorte est presque normale en dehors de quelques stries lipidiques au niveau de la portion abdominale et des iliaques ; les artères rénales sont normales.

La veine cave inférieure et les veines sus-hépatiques sont perméables. Il en est de même du système porte qui est dilaté.

Les surrénales présentent une coloration rouille marquée mais leur taille est normale.

Les reins sont un peu augmentés de volume. Ils se décapsulent facilement. Le parenchyme a une teinte rouille.

Les uretères contiennent une urine purulente,

la vessie est petite avec une vessie hémorragique,

la prostate est très hypotrophique mais sans anomalie,

les voies biliaires sont perméables et la vésicule est normale,

le duodénum ne contient pas de sang. Il est normal.

Le foie est très hypertrophique, en particulier au

niveau du lobe droit. Il a une coloration rouille diffuse et est le siège d'une cirrhose à très petites nodules limités par une fibrose fine.

La rate est volumineuse. Son parenchyme est plus rouge que normalement. Il est ferme et un peu fibreux, surtout au niveau du corps.

Le grêle, le côlon, le sigmoïde, le rectum sont normaux.

A noter que tous les ganglions de la région pancréatico-hépatique sont eux aussi pigmentés par le fer.

L'estomac est normal ainsi que l'oesophage.

La thyroïde est plus grosse que normalement et teintée de rouille.

Il existe un épanchement pleural bilatéral abondant fait de liquide citrin et un épanchement péricardique de 400 ml environ, séro-hémorragique.

Les deux poumons sont modérément densifiés dans leur ensemble. Les vaisseaux sont dilatés et remplis de sang, mais on ne retrouve pas de caillot.

C O E U R : (Professeur Agrégé AUZEPY)

Les coronaires sont strictement dépourvues d'athérome.

L'orifice aortique est normal.

L'oreillette gauche est modérément dilatée.

L'orifice mitral admet 3 doigts gantés.

L'épaisseur du ventricule gauche est de 12 mm mais la cavité est très dilatée.

Le muscle myocardique est de coloration inégale. Par endroits, il existe de véritables placards rouille. La pointe est

nettement amincie avec une sclérose évidente endocardique à ce niveau.

L'anneau mitral mesure 12 cm.

L'oreillette droite est dilatée nettement.

L'orifice tricuspide admet 4 doigts gantés. Il est normal et mesure 13,5 cm.

Le ventricule droit est lui aussi nettement dilaté mais non hypertrophique.

Poids du coeur : 510 g.

Poids du ventricule droit libre : 130 g.

Poids du ventricule gauche et septum : 280 g.

EXAMEN MICROSCOPIQUE :

Foie : L'examen met en évidence une cirrhose nodulaire avec sclérose annulaire abondante, engaînant des nodules de taille variable. De très nombreux néocanalicules biliaires et des éléments inflammatoires mononuclées parsèment cette fibrose intensément pigmentée par l'hémosidérose. La pigmentation ferrugineuse intéresse, outre le conjonctif fibreux, les cellules de Küppfer et les hépatocytes, pratiquement pas les canaux biliaires.

Pancréas : La lobulation est accentuée par l'accroissement du tissu conjonctif interstitiel. Les dépôts ferrugineux sont importants, disséminés dans la fibrose, les cellules acineuses, et les ilots de Langherans de manière plus ou moins intense suivant les endroits. Il s'y ajoute une régression adipeuse.

Ganglions : Le tissu lymphoïde est en grande partie remplacé par des macrophages chargés de fer, et ne persistent qu'en quelques rares ilots. La fibrose épaissit et étouffe les sinus ainsi que le parenchyme lui-même. Comme les cellules réticulo-histiocytaires, elle contient des

dépôts ferrugineux.

Reins : Le tissu interstitiel est un peu plus fibreux que normalement, lâche et oedémateux. Les dépots ferrugineux sont mis en évidence par la coloration de Tiermann Schmeltzer dans les cellules des tubes contournés.

Surrénales : La parenchyme surrénalien est normal. On note une pigmentation sidérinique au niveau des cellules de la glomérulée, et entre celles-ci, au sein des cellules réticulaires des sinusoïdes, ainsi que dans la fibrose épaississant la capsule.

Testicules : Il existe une régression de la lignée séminale. Les tubes séminifères sont involués. La vaginale est épaissie et scléreuse. Les cellules de Leydig sont intactes. Grâce aux colorations du fer, on trouve ce dépôt en petite quantité dans les cellules des capillaires et le conjonctif.

Thyroïde : Les vésicules sont dilatées, remplies d'une colloïde dense. L'aspect est celui d'un goître diffus. Une fibrose contenant quelques éléments mononucléés lobule la glande. On note par endroits des vésicules de petite taille dont le revêtement cellulaire contient du fer mis en évidence par le Tiermann-Schmeltzer.

Hypophyse : L'antehypophyse comme la post-hypophyse sont normales dans leur structure. Après coloration spéciale, les cellules antehypophysaires sont impregnées abondamment de dépôts ferrugineux. La post-hypophyse est indemne de toute hémosidérose.

C O E U R :

- Au niveau de l'oreillette droite, une fibrose

interstitielle systématisée dissocie légèrement les fibres myocardiques non lésées. Quelques dépôts de fer sont trouvés dans les fibres myocardiques et la fibrose.

- Le péricarde du ventricule droit est en involution adipeuse. Une surcharge sidérénique ponctue la fibrose, accentuant la trame conjonctive interstitielle, oedémateuse par ailleurs.

- Le ventricule gauche, dans la partie latérale, présente un endocarde épaissi et des zones de sclérose systématisée et mutilante, intramurale, correspondant à une cicatrice d'infarctus ancien. Cette fibrose est plus lâche par endroits et contient des cellules diverses : histiocytes, fibrocytes, fibroblastes. Certaines fibres myocardiques, persistant à ce niveau, sont vacuolisées. Il s'y ajoute une discrète infiltration hémorragique qui se poursuit vers l'endocarde. La couche sous-épicardique est épaissie. L'hémosidérose est très importante au sein des fibres myocardiques, mais aussi dans la fibrose et les parois artérielles.

- A la pointe du ventricule gauche, on reconnaît une fibrose lâche, assez bien systématisée, parfois mutilante, contenant un pigment ferrugineux sous forme de granulations. Cette pigmentation se retrouve dans les fibres myocardiques plus ou moins dissociées.

AU TOTAL : Hémochromatose majeure entraînant des lésions destructives importantes, atteignant le foie, le pancréas, les reins, les glandes endocrines, génitales et le coeur de façon massive. Elle engendre une cirrhose annulaire hépatique et des lésions de fibrose diffuse, entraînant des remaniements architecturaux divers. Au niveau du coeur, on est en présence d'une hémosidérose importante du myocarde ventriculaire, moins marquée au niveau de l'oreillette.

COMMENTAIRES

L'étude de cette observation suggère plusieurs sujets de réflexion. En effet, il s'agit d'une observation-type d'hémochromatose primitive. Nous y trouvons réunies toutes les manifestations principales de cette maladie.

• Le diabète est ici le signe révélateur. Il ne l'est pas toujours et peut rester longtemps latent. Mais, une fois constitué, il est volontiers tel qu'on le retrouve chez notre malade : acido-cétosique, instable, très difficile à équilibrer, avec apparition d'une insulino-résistance au bout de quelques mois de traitement (dans notre cas particulier, à l'insuline N.P.H. instituée en début de traitement, on est obligé de substituer l'insuline Actrapid (insuline de porc) en raison de l'inefficacité progressive de la première insuline).

• L'hépatomégalie est retrouvée dans notre observation. La parfaite tolérance de cette hépatomégalie, en dehors des accidents de décompensation cardiaque, est la règle. L'exploration fonctionnelle est normale. C'est le cas le plus courant.

• L'atteinte pluri-endocrinienne est un trait marquant de cette observation. Elle n'est pas toujours aussi franche dans toutes les observations rapportées.

- L'hypotrichose est le signe le plus net.
- L'impuissance, par contre, n'a pas été retrouvée ici, mais elle est souvent précoce et caractéristique.

- La fatiguabilité constatée peut être rapportée à de nombreux facteurs intercurrents.

Le fait le plus intéressant de cette observation est sans doute la possibilité d'une confrontation anatomo-clinique des lésions constatées. En effet, les altérations biologiques, (thyroïdiennes, surrénaliennes et pancréatiques en particulier) constatées ante-mortem ont pu être rapportées à une atteinte massive, par une sidérose diffuse, de la quasi totalité des glandes endocrines (surrénales, thyroïde, pancréas et ante-hypophyse même). Ceci permet d'expliquer, a posteriori, l'insuffisance glandulaire multiple.

Nous aborderons dans un second temps les manifestations cardiaques qui constituent dans cette observation le problème le plus préoccupant. Le cas présenté ici constitue un nouveau document à l'actif de la très grande sévérité de l'atteinte myocardique dans l'hémochromatose.

Ni le traitement symptomatique des troubles cardiaques, ni le traitement étiologique de l'hémochromatose, n'ont permis une quelconque amélioration de la maladie dont l'évolution devient rapidement fatale en quelques mois.

Quelques problèmes particuliers se posent tout d'abord concernant la génèse de la première décompensation cardiaque.

L'embolie pulmonaire incriminée est-elle la seule cause responsable ? Ou n'a t'elle été qu'un facteur surajouté et décisif, favorisant la décompensation d'un état cardiaque éminémment précaire ; on sait que les myocardiopathies hémochromatosiques se décompensent souvent très brutalement. Ainsi apparaissent, en quelques semaines, parfois en quelques jours, comme c'est le cas ici, des signes d'asystolie globale avec orthopnée, tachycardie, oedème des membres inférieurs, car-

diomégalie et épanchements multi-séreux.

À ce propos, nous devons souligner la difficulté du diagnostic même de l'embolie pulmonaire responsable.

En effet, la rapidité de constitution de l'asystolie congestive, la cardiomégalie brutale et globale avec épanchement pleural associé, auraient pu orienter le diagnostic sur l'éventualité d'une péricardite liquidienne avec tamponnade.

Mais l'existence de signes cliniques de phlébite gauche, de quelques signes électro-cardiographiques à vrai dire peu nets (microvoltage, tachycardie) et surtout de signes radiologiques (opacité triangulaire évocatrice d'un infarctus de Laennec) ont permis de porter un diagnostic dont la certitude pouvait seule permettre d'entreprendre un traitement efficace : l'héparinothérapie.

La remarquable régression des signes d'insuffisance cardiaque aigue sous l'effet d'un tel traitement est un argument de plus en faveur de la responsabilité de l'embolie pulmonaire dans la génèse de son apparition.

Quant à la poussée d'insuffisance cardiaque terminale, elle est sans doute d'origine mixte. Certes, il existait alors une atteinte myocardique sévère pouvant expliquer la survenue d'une adiastolie grave (et l'examen anatomique est là pour confirmer la présence de fer en quantité importante au sein des fibres myocardiques et une fibrose interstitielle non négligeable). Mais il existait, en outre, à l'origine de cette décompensation, une participation péricardique, qui n'a pas, ou peu, été reconnue à cette époque. Les signes radiologiques étaient en faveur de cette hypothèse (ombre cardiaque volumineuse avec aspect de double contour), mais les signes électrocardiographiques étaient assez pauvres (hypertrophie ventriculaire gauche importante et auriculaire gauche moindre ; bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, troubles de la repolarisation surtout avec inversion de T en D 1, V 2, V 5, V 6).

Le diagnostic d'embolie pulmonaire ayant été alors porté, à tord, sur la similitude de la symptomatologie avec celle de la première décompensation cardiaque et les antécédents emboliques, une nouvelle tentative d'héparinisation se solde par un échec.

L'examen anatomique revêt alors l'intérêt majeur de redresser a posteriori le diagnostic en apportant la preuve d'un épanchement péricardique important (400 ml), alors que le tronc et les branches de l'artère pulmonaire sont, par contre, libres de tout caillot.

Ainsi, donc, le problème s'avérait complexe et le diagnostic difficile. L'adiastolie avait au moins deux chances d'apparaître puisqu'il s'agissait ici de l'association d'une péricardite liquidienne et d'une cardiopathie pigmentaire, toutes deux susceptibles d'entrer dans la génèse d'une décompensation cardiaque globale.

En ce qui concerne la thérapeutique, malgré l'association d'un traitement à visée étiologique et d'un traitement symptomatique adapté, la survie du malade n'a pas excédé 9 mois après la découverte de l'hémochromatose, et 6 mois après la première décompensation cardiaque. L'inefficacité du traitement, et en particulier celle des saignées, qui sont considérées à l'heure actuelle comme le seul traitement vraiment efficace, peut être interprétée de la façon suivante. Le fait essentiel paraît concerner le rythme et l'abondance des saignées. En effet, lorsqu'on considère le schéma thérapeutique (cf tableau), il semble que le traitement entrepris ait péché par défaut. C'est ainsi qu'on ne note de mars à septembre, (soit en 7 mois) que 10 saignées de 300 cc chacune, faites à un rythme assez irrégulier, puisque commencées au rythme de une par semaine, elles ont été ensuite interrompues à plusieurs reprises. Au total, ont été soustraits 3 litres de sang, ce qui représente une quantité infime de fer prélevé (environ 1,50 g).

Aux saignées a été adjoint, pendant un mois environ, un traitement par la Desferrioxamine B. Ce traitement paraît être, dans le cas particulier de notre malade, d'une efficacité moindre, puisque

	EXAMENS BIOLOGIQUES			TRAITEMENT		
	FER SERIQUE	COEF. SAT. SID.	SIDERURIE	SAIGNEES	DESFERAL	CLINIQUEMENT
JANVIER	150 γ	60 %	Test Desféral → 8 mg/24 h			
FEVRIER						
MARS			3,5 mg/24 h		↕	Première poussée ← d'I.C. globale
AVRIL	140 γ		4,1 mg/24 h	X X X	↕	
MAI	100 γ 205 γ	45 % 58 %		X X		
JUIN	184 γ 168 γ	61 % (CT = 300 γ)		X X		Amélioration ← clinique
JUILLET				X		
AOUT	218 γ 168 γ			X x		
SEPTEMBRE	120 γ					← 2ème poussée d'IC., exitus

les chiffres de sidérurie obtenus varient entre 3 et 4 mg/24 h (ce qui représente une quantité minime).

Devait-on alors prolonger la thérapeutique ? Ou augmenter les quantités de sang prélevé ? Et dans ce cas, sur quels critères moduler les indications ?

Il est évident que sur un terrain cardiaque aussi précaire que celui présenté par notre malade, la thérapeutique déplétive sanguine ne pouvait être menée qu'avec une extrême prudence ; néanmoins, en se référant aux publications faites jusqu'a présent (et en particulier une observation très intéressante de MIROUZE et coll., publiée en 1963 à propos d'une grande asystolie hémochromatosique traitée par saignées), il semble qu'on puisse affirmer que :

- tout d'abord les quantités de sang prélevé ont été insuffisantes (si au début on pouvait se contenter de 300 ml par semaine), l'amélioration de l'état clinique cardiaque aurait du permettre une soustraction voisine de 500 ml par semaine avec la surveillance biologique nécessaire bien entendu).

- Quant au rythme des saignées, il semble tout d'abord indispensable qu'il soit régulier, sans interruption de la thérapeutique sinon formellement motivée. Des chiffres de une saignée par semaine paraissent souhaitables mais nous reviendrons plus longuement sur ces données du traitement.

Pour terminer, nous aborderons un problème qui a pu gêner beaucoup l'appréciation des résultats d'une telle thérapeutique.

En effet, sur quels critères pouvait-on se baser pour juger du moment apportun pour l'interruption du traitement ? Dans la majorité des cas, les auteurs se réfèrent aux chiffres de la sidérémie et surtout à ceux du taux de saturation de la sidérophilline, qui semblent être plus significatifs.

Deux taux normaux autorisent l'arrêt du traitement ou, tout au moins, une nette diminution du rythme des saignées.

Dans notre observation, il est bien évident que les chiffres de la sidérémie (qui oscillent entre 120 et 218 gamma), sont peu significatifs, car peu élevés pour une hémochromatose. Le coefficient de saturation de la sidérophiline lui-même (entre 40 et 60 %) n'est pas satisfaisant car sub-normal même avant traitement.

Ceci paraît d'autant plus intéressant quand on constate, qu'à l'histologie, il existe une infiltration énorme et diffuse des viscères-et tout particulièrement du coeur-par les pigments ferriques. Ces données sont en faveur de la mise en route du traitement à un stade très précoce de la maladie. En effet, lui seul peut espérer réduire les signes cliniques en s'opposant à l'infiltration ferrique source de lésions organiques scléreuses irréductibles.

Quand ce dernier stade est constitué, tous les traitements, qu'ils soient soustracteurs de fer, ou simplement symptomatiques, restent inefficaces car la fibre cardiaque est irréversiblement lésée.

- Après ces commentaires très particuliers à notre observation, nous aborderons d'une manière générale les complications cardiaques de l'hémochromatose.

En premier lieu, nous essayerons de regrouper les éléments cliniques et para-cliniques du diagnostic.

Puis nous envisagerons les données anatomo-pathologiques, à la lumière des connaissances apportées par des travaux récents dans ce domaine.

Après une tentative d'approche pathogénique de la génèse de la myocardiopathie et de ses manifestations cliniques, nous exposerons pour terminer ce travail, les données actuelles du traitement de l'hémochromatose cardiaque. -

A - RAPPEL HISTORIQUE

L'incidence myocardique de l'hémochromatose n'est plus à démontrer et son intérêt dans le devenir évolutif de la maladie est majeur : elle est, en effet responsable dans 25 % des cas environ, de la mort des malades atteints d'hémochromatose.

Après les premières observations de BRAULT et GAILLARD en 1888, c'est à la fin du XIXeme siecle que DUTOURNIER mentionne l'existence d'insuffisances cardiaques congestives au cours de l'hémochromatose et que LETULLE (118) décrit l'envahissement du myocarde par des dépôts de fer associés à une sclérose et à une dégénerescence des fibres myocardiques. Mais il s'agissait là de travaux fragmentaires et qui surtout ne semblaient pas avoir fait la relation entre les lésions cardiaques et les autres manifestations rencontrées au cours des cirrhoses bronzées.

Le premier travail de synthèse sur l'hémochromatose cardiaque a été fait en 1932 par BESANCON, DE GENNES, DELARUE et OLMANSKY (9). Puis, DE GENNES, DELARUE et ROYER DE VERICOURT (77) en ont décrit un nouveau cas en 1933 et dans sa thèse, ce dernier auteur développa la notion de syndrome endocrino-hépato-cardiaque. Des controverses pathogéniques éclatèrent ensuite quant au mécanisme des accidents cardiaques, opposant la théorie de la "myocardie" soutenue dans la thèse de ROYER DE VERICOURT (154) (pour qui l'atteinte cardiaque est en liaison avec l'atteinte des glandes endocrines) et la théorie de la "myocardite pigmentaire" soutenue par l'école lyonnaise (en particulier BOUCHUT, LEVRAT, FROMENT et LORAT en 1937) (21), qui attribue à la surcharge pigmentaire la responsabilité des troubles myocardiques.

Les travaux récents rejettent les discussions pathogéniques au second plan, pour donner la préférence aux répercussions hémodynamiques, à l'évolution ou à la conduite thérapeutique.

En 1962, GOGLIN (*80*) consacrait sa thèse à ce sujet qui était largement repris par de nombreux auteurs lors du 34ème Congrès Français de Médecine (Lyon, septembre 1963), (*186*).

B - FREQUENCE DE L'ATTEINTE CARDIAQUE AU COURS DES HEMOCHROMATOSES PRIMITIVES

Les pourcentages évaluant l'atteinte cardiaque dans l'hémochromatose idiopathique varient considérablement selon l'exigence des critères utilisés.

- Si on prend pour critère les cas de grande insuffisance cardiaque, le pourcentage est de 15 % (HARVIER, DI MATTEO, DEUIL et BESCOL-LIVERSAC, 1950) (*94*).

- Si on prend l'atteinte cardiaque dans son sens le plus large, additionnant toutes les observations, qu'elles aient une expression clinique, électrique ou anatomique (surcharge en fer), on arrive à un pourcentage de 60 à 100 % suivant les auteurs :

cette divergence des diverses statistiques est en outre influencée par plusieurs facteurs :

• tout d'abord la différence des moyens d'étude des divers auteurs selon qu'il s'agit de diabétologues, d'endocrinologues ou de cardiologues.

• Ensuite, la possibilité de statistiques concernant des cas où le diagnostic n'est pas certain :

- diagnostic de l'hémochromatose elle-même, la confirmation anatomo-pathologique et histologique étant souvent absente ;

- diagnostic de l'insuffisance cardiaque également, car les signes sont souvent dissociés et font porter à tort le diagnostic d'asystolie.

• Enfin et surtout, c'est que la fréquence des signes cardio-vasculaires varie beaucoup selon les critères choisis : cliniques, électro-cardiographiques ou anatomiques. Ainsi peut-on en juger dans le tableau suivant : (confère tableau page 27).

Il apparaît donc d'après l'étude des différentes statistiques, dont la plus complète a été faite par GOGLIN en 1962, que l'hémochromatose, si elle touche fréquemment le myocarde, a une traduction séméiologique différente suivant le stade de la maladie auquel elle est observée.

En effet, les premiers signes objectifs paraissent être électrocardiographiques, ce qui explique la fréquence nettement plus grande, retrouvée lorsqu'on se réfère à ce critère. Presque tous les auteurs s'accordent à en trouver dans plus de 50 % des cas. Les manifestations cliniques de l'insuffisance cardiaque sont inconstantes et surtout plus tardives. Leur fréquence varie suivant les auteurs entre 7 % et 56 % (chiffres extrêmes retenus dans les publications) avec une moyenne de 15 % à 20 %.

Quant aux signes anatomiques, ou tout au moins le principal d'entre eux : l'infiltration pigmentaire du myocarde, il semble qu'ils soient précoces, difficiles cependant à apprécier du fait des risques encourus par la pratique systématique d'une ponction biopsie myocardique du vivant du malade.

Quoiqu'il en soit, les vérifications anatomiques, lorsqu'elles ont été faites, permettent de constater la quasi constance de l'infiltration myocardique (76 à 100 % suivant les auteurs) qui semble exister en l'absence même de signes cliniques.

Critères retenus	HARVIER (62 cas)	GUILLON ET DELUMEAU (50 cas)	BOULIN (70 cas)	FINCH (80cas)	DARNIS	GOGLIN (53 cas)	Principales statistiques de la littérature selon GOGLIN (289 cas)	Moyenne à retenir
Insuffisance cardiaque clinique	14,5 %	30 %	17,5 %	15 %		19 %	18 % (394 cas)	15 à 20 %
E.C.G.	66 %	69 %	80 %			53 %	69 % (206 cas)	65 à 75 %
Anatomique					100 %		88 % (230 %)	100 %

Enfin, quand dans les statistiques publiées, on s'attache à la recherche du pourcentage de cas où cette cardiopathie a été cause de la mort, nous avons alors des chiffres de 22 % pour MARBLE et BAILEY (*127*), de 25 % pour HARVIER (*94*), tandis que les autres statistiques s'échelonnent de 3 à 52 %.

C - L'EXPRESSION CLINIQUE DE L'ATTEINTE MYOCARDIQUE

L'insuffisance cardiaque est la manifestation clinique la plus typique du coeur hémochromatosique ; mais elle n'est pas isolée et d'autres symptomes peuvent apparaître, en particulier :

- douleurs thoraciques,
- atteinte péricardique (à laquelle nous consacrons un chapitre particulier).

I - L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'expression clinique de l'atteinte cardiaque au cours de l'hémochromatose et son mode évolutif, ont été très complètement retrouvés dans notre observation.

L'âge relativement jeune du malade, le début rapidement progressif, parfois brutal, l'évolution particulièrement sévère fatale à court terme, sont très caractéristiques de cette affection. Sa traduction clinique, par contre, n'a rien de bien particulier. Nous tenterons d'en dégager les points essentiels.

Dans la période qui précède immédiatement la défaillance cardiaque, on note souvent une accentuation des signes d'hémochromatose (en particulier la mélanodermie, pour HARVIER et coll.) ainsi qu'une asthénie importante.

La dyspnée d'effort est le signe le plus souvent rencontré (50 % des cas) et le plus précoce. Elle témoigne de l'insuffisance ventriculaire gauche et elle est souvent majorée par un état d'anémie chronique et d'asthénie intense.

Elle peut s'accompagner de cyanose, ainsi que de palpitations avec sensation d'étouffement.

Les signes périphériques d'insuffisance cardiaque les plus souvent retrouvés traduisent presque toujours une insuffisance cardiaque droite ou globale qui associe :

- oedème des membres inférieurs : souvent majoré par un état fonctionnel hépatique altéré ou une dysprotéinémie.

- Hépatomégalie de nature mixte (pouvant régresser sous traitement toni-cardiaque). Elle présente souvent un caractère douloureux et s'accompagne de reflux hépato-jugulaire.

- Une augmentation de la pression veineuse : de réelle valeur diagnostique permettant de suivre l'évolution de la cardiopathie quoique son intensité ne soit pas toujours parallèle au degré de gravité de celle-ci.

- Un tableau d'anasarque plus ou moins important avec épanchements péritonéaux et pleuraux, en particulier l'hydrothorax (24 % dans la statistique de BOUREL) (22).

Il est plus rare qu'on soit en présence d'une insuffisance ventriculaire gauche, se traduisant par des crises d'oedème aigu pulmonaire.

II - LES AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES CARDIO-VASCULAIRES DE L'HEMOCHROMATOSE

Elles ont moins d'importance que l'insuffisance cardiaque.

1) Les chiffres tensionnels : ils sont fréquemment abaissés. L'hypotension, ou plus exactement l'absence d'hypertension artérielle, est quasi constante.

Les chiffres de pression systolique ne dépassent pas 12 ; ceux de la pression diastolique sont voisins de 7 (statistique de GOGLIN) en l'absence de tout autre signe d'hyposystolie.

Sur presque 300 cas de la littérature, on ne retrouve qu'une vingtaine de fois la notion d'hypertension artérielle dont les chiffres restent toujours modérés. Il est à noter à ce propos qu'au cours de l'évolution de l'hémochromatose, la disparition d'une hypertension artérielle peut coïncider avec l'installation des signes cliniques de la maladie.

L'origine de cette hypotension est difficilement expliquée. Certains auteurs ont voulu la rattacher à l'insuffisance surrénale existante. Mais sa coïncidence avec des hémochromatoses sans signe endocrinien est peu en faveur de cette théorie.

2) Les douleurs thoraciques précordiales : elles sont mentionnées par de nombreux auteurs. Elles ont été dans l'observation de CHICHE et coll. (*36*) à la base du premier examen médical. Leur interprétation est néanmoins délicate et oblige à aborder le problème de l'athérosclérose coronarienne au cours de l'hémochromatose. Si HARVIER a pu observer un angor authentique au cours d'une cirrhose pigmentaire, cette association demeure rare. (Il en existe une dizaine de cas dans la littérature).

En l'absence d'athérosclérose cliniquement ou anatomiquement décelables, des douleurs thoraciques sont parfois signalées. Il pourrait s'agir, comme le proposent CAROLI et DARNIS, d'irradiations précordiales de douleurs abdominales ou hépato-vésiculaires relativement fréquentes dans l'hémochromatose. En faveur de cette hypothèse, on peut retenir l'intégrité du réseau coronaire habituellement constatée lors de vérifications anatomiques. Ces explications laissent néanmoins perplexes dans quelques rares cas où les douleurs ont présenté tous les caractères habituels de l'angor : survenue à l'effort, topographie rétrosternale, reproduisant une constriction, durant quelques minutes.

En dehors de l'angor, l'existence de douleurs thoraciques doit, dans tous les cas, faire discuter la possibilité d'un épanchement péricardique. Nous reviendrons sur ce problème.

3) Les signes auscultatoires : L'élément considéré comme essentiel par la majorité des auteurs est le bruit de galop. Le plus

souvent protodiastolique de pointe (1/3 des cas pour BOUREL), quelquefois bruit de galop de sommation.

Il traduit la dilatation cavitaire et l'atteinte myocardique. Son existence chez un sujet jeune, en l'absence de signes valvulaires, est en faveur d'une myocardiopathie.

Par ailleurs, est souvent noté un coeur rapide, souvent arythmique, (extra-systolique ou en fibrillation auriculaire). La bradycardie est rare, et se voit au cours des blocs auriculo-ventriculaires.

D - SIGNES RADIOLOGIQUES

Les images d'hypertrophie ventriculaire sont retrouvés une fois sur trois, mais paraissent relativement moins fréquentes que le pourcentage d'insuffisances cardiaques cliniquement décelables. L'hémochromatose peut donc s'accompagner d'insuffisance cardiaque sans cardiomégalie radiologique.

Quoiqu'il en soit, lorsqu'elle existe, le coeur est globalement augmenté de volume, l'hypertrophie prédominant le plus souvent sur le ventricule gauche.

- S'il s'y associe parfois une hypertrophie auriculaire droite.

- Par contre, beaucoup plus fréquentes sont les anomalies de la petite circulation : dilatation artérielle ou veineuse pulmonaire avec retentissement pulmonaire (oedème ou hydrothorax).

Ainsi, mieux que le volume cardiaque global, l'étude soigneuse de la circulation pulmonaire sur le cliché thoracique peut rendre compte du degré de décompensation de l'hémochromatose.

- Enfin, peuvent se voir des images traduisant une atteinte péricardique.

E - LES SIGNES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

Le tracé électrocardiographique est le meilleur moyen d'exploration de la fibre myocardique. Il se trouve fréquemment perturbé (72 % des cas selon la statistique de BOUREL) et ses modifications précédent souvent de quelques années l'apparition des premiers signes cliniques d'insuffisanc- cardiaque.

Il est à noter tout d'abord que les tracés sont extrêmement variables d'un malade à l'autre et variables également dans le temps chez un même malade. Cet aspect labile des lésions constatées, affecte à la fois le rythme, la conduction et la repolarisation.

Parmi les altérations les plus souvent retrouvées, on peut distinguer trois grands groupes :

1) Hypertrophie des cavités cardiaques
2) Troubles de la repolarisation ventriculaire
3) Troubles du rythme.

1) LES HYPERTROPHIES des différentes cavités cardiaques :

Elles sont relativement peu fréquentes.

Elles atteignent le plus souvent le ventricule droit, plus rarement le ventricule ou l'oreillette gauche.

Tous ces éléments coïncident avec les constatations faites sur l'étude du cliché thoracique.

Le coeur hémochromatosique n'est pas habituellement hypertrophié. Lorsqu'apparaît la cardiomégalie, il s'agit le plus souvent d'une complication tardive d'un stade ultime de l'affection.

2) LES TROUBLES DE LA REPOLARISATION ventriculaire sont, par contre, beaucoup plus fréquents et très précoces dans leur apparition.

Il s'agit dans près de la moitié des cas d'un simple allongement de QT précédant généralement l'ischémie.

Dans 2/3 des cas, apparaît une ischémie myocardique (à prédominance sous-épicardique antérieure) avec sous-décalage du segment ST, aplatissement ou inversion de l'onde T (cf observation présentée précédemment).

Cette ischémie est labile, s'aggravant généralement avec la maladie causale, mais pouvant régresser sous thérapeutique.

Elle peut enfin exister en dehors de tout signe d'insuffisance cardiaque, réalisant un signe précoce et fidèle, le plus souvent retrouvé dans l'hémochromatose.

Le complexe QRS peut être modifié. Il s'agit le plus souvent d'un bas voltage qui s'observerait dans 25 % des cas environ. Cette altération apparaît plus tardivement que les troubles de la repolarisation ventriculaire, marquant un stade plus évolué de l'atteinte myocardique. Mais son interprétation doit être discutée également dans le cadre d'une éventuelle péricardite liquidienne surajoutée comme nous le verrons dans un chapitre ultérieur.

La durée du complexe QRS demeure habituellement dans les limites de la normale, n'excédant pas 0,10 s. Néanmoins, certains auteurs ont rapporté des cas de blocs intra-ventriculaires. L'axe de QRS est normal ou légèrement dévié vers la gauche. Les déviations de l'axe électrique vers la droite se rencontrant avec une fréquence moindre.

3) LES TROUBLES DU RYTHME :

Ils sont rares et ne semblent apparaître qu'à un stade évolué de la maladie. Ils ont alors, dans tous les cas, une signification péjorative.

Il s'agit rarement de fibrillation auriculaire ou de flutter. Néanmoins, un certain nombre de cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire ont été rapportés par différents auteurs.

Il s'agit le plus souvent d'extra-systoles supra-ventriculaires isolées, bigéminées, ou en salves. Elles traduisent alors un stade irréversible de la lésion cardiaque, laissant présager le passage en arythmie complète, qui marque souvent la phase terminale de la maladie.

Parmi les troubles de la conduction, les blocs auriculo-ventriculaires sont les plus rares ; dans les quelques observations publiées, il s'agit presque toujours de blocs auriculo-ventriculaires terminaux (d'ailleurs rarement complets). JOLIFF, de Bordeaux (*105*), qui leur a consacré sa thèse en 1956, en retrouvait 11 cas dans la littérature française et étrangère. Le bloc ventriculaire complet est considéré comme rarissime. Il s'observe sur des coeurs gravement touchés et il s'agit alors d'un trouble le plus souvent irréversible. Dans un article récent SLAMA et coll. (*161*) (avril 1971) rapportent 3 cas d'hémochromatose avec bloc auriculo-ventriculaire complet, liés à des hémochromatoses primitives et familiales. Dans deux cas, le bloc auriculo-ventriculaire ne représente qu'un épiphénomène dans le cadre d'hémochromatoses connues sévères au cours desquelles le décès ne fut pas lié au trouble de la conduction, mais à une insuffisance hépatique grave. Par contre, le troisième cas, beaucoup plus exceptionnel, est celui d'un bloc auriculo-ventriculaire complet isolé, amenant à suspecter une hémochromatose latente, méconnue avant l'hospitalisation en milieu cardiologique. Le diagnostic étant confirmé par la biopsie myocardique, pratiquée lors de l'implantation d'un stimulateur intra-corporel à électrode épigastrique.

F - EXPLORATION HEMODYNAMIQUE

Les données du cathétérisme cardiaque au cours des hémochromatoses sont de connaissance récente et font encore l'objet de controverses. Néanmoins, leur étude permet de se faire une idée des modifications susceptibles d'être retrouvées dans les cardiopathies pigmentaires.

La première étude est celle de SCHREIBER en 1957 (*158*). Faite au décours d'une poussée d'insuffisance cardiaque, chez un homme de 45 ans, elle montre une simple diminution du débit cardiaque, des pressions artérielles pulmonaires à la limite de la normale, et l'absence de déformation de la courbe de pression ventriculaire droite.

En 1958, CHICHE et coll. (*36*), publient une observation de coeur hémochromatosique avec syndrome hémodynamique d'adiastolie. Ils ont alors le mérite d'introduire une notion nouvelle dans la conception du mécanisme de l'insuffisance cardiaque des hémochromatoses : la gêne du remplissage diastolique que ces auteurs attribuent à une fibrose myocardique diffuse et intense.

Au Congrès Mondial de Cardiologie en 1960, COELHO rapporte dans une étude consacrée aux myocardiopathies chroniques (*38*), 4 observations d'hémochromatose comportant un bilan hémodynamique.

En 1961, FAIVRE et coll. (*69*) rapportent 8 cas d'hémochromatose cardiaque où une exploration hémodynamique complète a été réalisée.

De ces différentes études et de celles parues depuis dans la littérature, nous avons retenu les poins particuliers suivants :

1) Etude hémodynamique et adiastolie :

L'exploration hémodynamique permet seule de reconnaître les différents critères du syndrome d'adiastolie au cours d'une insuffisance cardiaque hémochromatosique.

- Le plus souvent il n'existe qu'une hypertension diastolique ventriculaire droite avec diminution du débit cardiaque, fait assez banal au cours des insuffisances cardiaques.

- Plusieurs observations permettent néanmoins de rassembler certains critères hémodynamiques, parmi les plus fréquemment retrouvés d'adiastolie.

• Un aspect particulier de la courbe ventriculaire droite, faite d'un "dip-protodiastolique" (dépression brutale et profonde suivant la fin de l'éjection systolique et témoignant d'une relaxation isométrique particulièrement brutale). Ce dip est suivi d'une remontée rapide de la pression, aboutissant à un plateau télédiastolique (objectivant la limitation du remplissage ventriculaire). Ce plateau est bref et rapidement obtenu à un niveau situé au moins au 1/3 de la pression systolique (selon la règle établie par YU).

Ainsi se trouve réalisé un écrasement de la pression différentielle ventriculaire droite, par suite de cette élévation de la pression télédiastolique.

• Une élévation modérée des pressions artérielles et capillaires pulmonaires avec, en définitive, une tendance à l'égalisation des pressions télédiastoliques de l'artère pulmonaire, et du ventricule droit.

• L'aspect de DIP peut être retrouvé sur la courbe de pression auriculaire droite, donnant à ce tracé l'aspect typique en M ou en W.

2) Limites de l'étude hémodynamique :

Si l'étude hémodynamique permet d'affirmer l'adiastolie, elle ne permet en rien de préjuger de son étiologie même. Parmi ces étiologies une est particulièrement difficile à différencier : c'est l'atteinte péricardique. Nous l'envisagerons dans le chapitre suivant.

3) Quand pratiquer cette étude hémodynamique ?

Les différentes études relevées dans la littérature portent, pour la plupart, sur des cas d'hémochromatose cardiaque avec insuffisance cardiaque prédominante et décompensation. L'état d'équilibre cardiaque ne justifie pas en effet, de cathétérisme itératif pour la majorité des auteurs. Or, il apparait, suivant les diverses statistiques, que l'adiastolie est d'autant plus fréquente que la cardiopathie est parvenue à un stade avancé, le syndrome hémodynamique d'adiastolie a alors d'autant plus de chance d'être observé que le cathétérisme cardiaque est fait à un stade plus tardif lors d'une décompensation avérée. C'est le cas de la plupart des observations rapportées à ce jour. Il serait certainement intéressant d'avoir une statistique plus complète sur des explorations hémodynamiques systématiques chez tout sujet porteur d'une hémochromatose à retentissement cardiaque, même minime. Les progrès de la technique même de cette méthode permettent d'envisager cette possibilité avec plus de sérénité.

G - PERICARDITE ET HEMOCHROMATOSE

L'altération du péricarde est anatomiquement fréquente quoique l'expression clinique reste pauvre au cours des hémochromatoses primitives.

BOUCHUT et coll., en 1935 (*21*), signalent une symphyse péricardique partielle dans deux observations de myocardite pigmentaire avec insuffisance cardiaque.

KLECKNER (*110*) sur 18 observations anatomiques trouve 4 fois un épanchement péricardique (*106*).

En 1950, HARVIER et DI MATTEO (*94*), insistent sur l'atteinte péricardique qu'ils constatent 5 fois sur 12 cas anatomiques alors que l'expression clinique n'était franche que dans une observation. Les observations récentes en rapportent plusieurs cas et insistent sur l'intérêt des courbes hémodynamiques dans le diagnostic différentiel entre péricardite constrictive et adiastolie d'origine myocardique pigmentaire.

Ces épanchements péricardiques sont le plus souvent modestes (20 à 30 cc), révélés par l'examen anatomique alors que la clinique ne le laissait en rien prévoir. Tout au plus peut-on lui rapprocher a posteriori, des douleurs thoraciques, mal définies ou certaines anomalies électrocardiographiques inexpliquées.

Plus rarement (10 % des cas environ) la péricardite est abondante. C'est le cas de notre observation où l'épanchement atteignait 400 cc. Dans les cas semblables, il existe une traduction clinique indiscutable : signes de tamponnade venant majorer les signes d'insuffisance cardiaque préexistante : dyspnée, cyanose, hépatomégalie

volumineuse et douloureuse, s'accompagnant de reflux, oedème des membres inférieurs, hypertension veineuse. A ce tableau s'ajoute une cardiomégalie de moyenne importance. Le problème majeur est alors diagnostique : c'est celui de rapporter ces signes à la cause étiologique. En effet, dans les signes cliniques évoqués précédemment, la particularité la plus intéressante est certes la similitude frappante entre la symptomatologie observée dans les constrictions péricardiques et celle constatée par différents auteurs au cours du syndrome d'adiastolie précedemment évoqué. Même le tracé électrocardiographique ne permet pas dans plusieurs cas d'écarter cette hypothèse : aplatissement des complexes rapides dans les dérivations périphériques, troubles diffus de la repolarisation ventriculaire dans les dérivations précordiales. Cette similitude est telle qu'elle a pu dans certains cas, être à l'origine d'erreurs de diagnostic. Dans certains cas, même, le cathétérisme n'a pas pu apporter de démenti. En effet, les aspects hémodynamiques décrits précédemment pour l'adiastolie se retrouvent dans toutes les affections susceptibles de réaliser une gêne au remplissage diastolique ventriculaire, que les lésions soient localisées au péricarde, au myocarde, ou à l'endocarde. Si la péricardite constrictive demeure, par sa fréquence, l'étiologie la plus habituelle, d'autres affections ne peuvent être aujourd'hui ignorées : amyloïdose cardiaque (HETZEL), endocardite fibroplastique (CLARK, 1956), fibro-élastose de l'endocarde (THOMAS, 1954), fibrose myocardique (HANSEN, 1961, HARVEY 1953, études reprises ensuite par ROBIN (*151*) en 1957, puis par NYE-LOVEJOY et YU (*131*). Pour tous ces auteurs la conclusion est identique : tout comme la péricardite constrictive ou les épanchements liquidiens importants dans le péricarde, la fibrose myocardique agit par le même mécanisme : un défaut de remplissage ventriculaire pendant la diastole.

Dans ce cas, comment tenter de différencier les différentes étiologies qui prennent une certaine importance quant à la conduite thérapeutique à adopter. DESSERTENNE (*59*) et coll., dans une observation publiée en 1967, font une tentative de différenciation par l'étude des mécanogrammes synchromes enregistrés d'une part dans un

cas d'adiastolie hémochromatosique, d'autre part dans un cas d'adiastolie par constriction péricardique. Il existe pour ces auteurs des différences hémodynamiques entre les adiastolies en raison d'une gêne non seulement à la diastole (en cas d'adiastolie), mais également à la systole et d'un aspect de "dip-plateau" particulier.

La gêne à la systole se traduit par une prolongation exagérée de ce temps au dépens des phases de mise en tension et de la phase d'éjection rapide (0,33 s pour 0,15 s dans la péricardite constrictive).

Le raccourcissement de la diastole se fait surtout au dépens de la phase de remplissage ventriculaire. Enfin l'aspect de "dip-plateau" se différencie de celui des péricardites chroniques constrictives par les points suivants : "dip" plus large (sur plus de la moitié de la durée de la diastole), avec remontée relativement lente de la pression et absence de ressaut protodiastolique pré-auriculaire.

Mais cette étude reste isolée et on ne devra en retenir que les difficultés habituelles rencontrées lorsqu'il s'agit de différencier les étiologies.

Quant à la cause de ces péricardites liquidiennes, au cours de l'hémochromatose, elle est mal connue.

ENGLE (*67*) et coll. pensent que les dépôts ferriques dans le myocarde favoriseraient les poussées inflammatoires dans la séreuse en présence d'un virus ou d'un autre agent capable de causer une péricardite. Mais la négativité habituelle des enquêtes virologiques, comparée à la fréquence des lésions anatomiques péricardiques constatées au cours des hémochromatoses primitives, rendent improbables cette pathogénie virale ou bactérienne fortuite. On est plus tenté d'admettre cette explication pathogénique selon laquelle la péricardite liquidienne serait en relation avec une réaction inflammatoire de la séreuse péricardique au contact d'un épicarde infiltré de pigment ferrugineux. Mais il peut s'agir aussi d'un simple hydropéricarde entrant dans le

cadre d'un épanchement pluri-viscéral. Quelle que soit leur pathogénie, les péricardites n'ont pas de valeur pronostique péjorative. Elles régressent volontiers spontanément et, si elles peuvent s'accompagner de signes de tamponnade et simuler une déchéance myocardique, elles ne laissent, à longue échéance, qu'exceptionnellement des séquelles. Deux observations de péricardites constrictives seulement ont été relevées dans la littérature (WAREMBOURG) (*179*).

H - PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

Dans la majorité des cas, le diagnostic étiologique ne pose pas de problèmes difficiles.

Quelle que soit la complication cardiaque inaugurale, il s'agit presque toujours d'une hémochromatose évoluant depuis longtemps, donc déjà diagnostiquée.

Au cours de l'hémochromatose confirmée, avec mélanodermie, hépatomégalie, diabète et insuffisance pluri-endocrinienne, il est possible d'observer des signes d'atteinte cardiaque latente sans signes fonctionnels. C'est souvent brusquement qu'une insuffisance cardiaque se révèle, dont la cause doit être rapportée à l'hémochromatose connue.

Toutefois, l'hémochromatose primitive peut évoluer longtemps sans apporter de symptomes sérieux et rester même totalement latente. L'insuffisance cardiaque peut en être la première manifestation qui attire l'attention. Ce problème de dépistage étiologique d'une cardiopathie est suffisamment important pour être soulevé. Le diagnostic d'hémochromatose devra être évoqué devant tout syndrome d'insuffisance cardiaque en apparence primitive chez un adulte jeune, le plus souvent de sexe masculin. Il est étayé par la recherche des signes principaux de l'hémochromatose. Outre la reconnaissance de la pigmentation cutanée, voire muqueuse, il repose sur la recherche de la dépilation habituelle avec insuffisance pluri-endocrinienne, la mise en évidence d'une hépatomégalie plus dure que le foie cardiaque, manifestemment fibro-cirrhotique et enfin un diabète clinique et biologique (à rechercher éventuellement par une épreuve d'hyperglycémie provoquée).

La preuve de la surcharge ferrique peut être apportée par diverses explorations dont il faut connaître les limites et la signification :

- la sidérémie est le plus souvent élevée (de l'ordre de 200 gamma par ml), mais il faut savoir qu'elle n'est ni constante, ni spécifique ;

- l'épreuve de surcharge de la sidérophiline est plus spécifique. En cas d'hémochromatose, le taux de saturation dépasse toujours 50 %, avec, en moyenne 75 %. Ce seul élément prend une grosse valeur lorsque le fer sérique est normal ou sub-normal.

Quoiqu'il en soit, un seul dosage ne saurait suffire ni à affirmer, ni à rejeter le diagnostic. Il faut toujours le répéter à plusieurs reprises, dans des conditions techniques parfaites.

La mise en évidence des dépôts métalliques dans les viscères est un appoint considérable. Mais seules les ponctions biopsies de foie et de peau sont de pratique courante. Elles prennent toute leur valeur dans un contexte clinique évocateur, mais c'est peut-être extrapoler un peu vite que de conclure à une surcharge ferrique diffuse ; en toute rigueur, elle ne renseigne que sur l'état du tissu intéressé et non pas sur celui des autres parenchymes.

La ponction biopsie du coeur doit permettre d'affirmer un diagnostic d'hémochromatose cardiaque, mais sa pratique systématique n'est pas entrée dans l'usage courant. Elle commence néanmoins à être réalisée actuellement au cours des cathétérismes cardiaques pratiqués chez les hémochromatosiques.

La dernière étape est l'affirmation du type primitif familial de l'affection. La découverte d'autres cas, même frustes chez des proches parents du malade est le seul élément de valeur formelle. (Notre malade avait un fils pigmenté, dont le fer sérique et surtout le taux de saturation de la sidérophiline étaient au-dessus des valeurs normales).

Ainsi, dans la plupart des cas le diagnostic est facilement retrouvé. Mais il existe des cas où le diagnostic est plus difficile en raison de l'existence d'un tableau clinique incomplet :

- la pigmentation cutanée peut faire défaut (nous retrouvons une dizaine d'observations dans la littérature concernant des hémochromatoses avec insuffisance cardiaque patente où il n'est pas noté de mélanodermie).

- Le diabète peut être également absent du tableau clinique.

- Mais, plus fréquemment notée, est une sidérémie normale ou sub-normale (alors que le taux de saturation de la sidérophiline, par contre, est toujours compris entre 0,50 et 1).

- Enfin, ces 3 signes peuvent être absents en même temps, pouvant conduire à des erreurs de diagnostic (3 observations publiées).

Une dernière notion reste à préciser au stade du diagnostic : les hémochromatoses secondaires peuvent elles s'accompagner de signes cardio-vasculaires ?

Il est classique d'admettre que l'atteinte cardiaque est exclusivement réservée à l'hémochromatose primitive et, pour certains auteurs, la présence de signes cardio-vasculaires a presque autant de valeur que les antécédents familiaux pour affirmer le caractère primitif de l'hémochromatose.

Il semble qu'il faille nuancer ces propos.

En 1964, ENGLE (*67*) et coll., ont souligné la fréquence de l'asystolie congestive chez des enfants atteints d'hémochromatose secondaire à des thalassémies majeures, traitées par des transfusions répétées. Cet auteur a trouvé à l'occasion de vérifications anatomiques une hypertrophie avec dilatation des cavités cardiaques ainsi que l'existence de dépôts ferriques avec dégénérescence des fibres myocardiques.

Ces constatations semblent donc montrer que certaines hémochromatoses secondaires sont susceptibles d'entraîner des désordres cardio-vasculaires. Les arguments sont moins formels en ce qui concerne les autres hémochromatoses secondaires, en particulier celles qui apparaissent sur une cirrhose alcoolique.

Cet aspect nosologique de l'hémochromatose conserve donc quelques incertitudes qu'il est bon de ne pas méconnaître.

PLACE DE LA CARDIOPATHIE DANS L'EVOLUTION DE LA MALADIE

Si l'atteinte cardiaque n'est pas l'une des manifestations viscérales de l'hémochromatose, elle est un élément essentiel de pronostic de la maladie.

Elle est cause de la mort une fois sur deux,

- on peut faire apparaître plusieurs périodes dans l'évolution de l'atteinte hémochromatosique du myocarde.

1) Période purement E.C.G. :

Nous avons vu précédemment que les signes électrocardiographiques étaient les premiers à apparaître, avant même tout signe clinique d'insuffisance cardiaque.

Il peut exister des troubles isolés, de la repolarisation ventriculaire, un allongement de QT, puis une ischémie qui a tendance à s'accentuer et à s'étendre au cours des mois, mais qui peut aussi régresser ou disparaître sous traitement.

2) Période d'insuffisance cardiaque :

Si les anomalies électrocardiographiques ne forment pas en soi un élément évolutif, par contre l'apparition des premiers symptomes d'asystolie marquent un tournant décisif de l'évolution. Ils apparaissent parfois quelques années après les premiers signes électrocardiographiques.

Les signes radiologiques apparaissent les premiers, en particulier l'altération des vaisseaux pulmonaires, puis apparaît une insuffisance ventriculaire droite clinique et radiologique, encore réversible, s'accompagnant dans 1/3 des cas d'une cardiomégalie d'origine mixte. Les signes d'asystolie régressent, au début, au traitement classique (régime sans sel, diurétiques), mais très rapidement, en quelques semaines ou mois, les oedèmes deviennent réfractaires et l'état cardio-vasculaire se dégrade brusquement.

3) Période de troubles du rythme :

Qui marque le stade évolutif terminal quasiment irréductible de la maladie. Ils sont rarement inauguraux comme nous avons pu le voir, mais dans tous les cas leur apparition revêt un caractère pronostique très péjoratif.

Des différentes statistiques retrouvées dans la litétérature, toutes soulignent la gravité de l'apparition de l'asystolie ; l'inefficacité habituelle des toni-cardiaques et des diurétiques aboutit à l'exitus des malades, quelques 5 à 6 mois après le début des manifestations cardiaques.

Dans les formes aigues, décrites par HARVIER (*94*), le malade est emporté en 2 mois. Dans les formes à poussées évolutives successives, les rémissions peuvent se prolonger sur quelques années. Dans une revue de la littérature, BOTHWELL et ALPER (*16*), retiennent une survie inférieure à un an à partir des premières manifestations hyposystoliques et l'âge moyen de décès est de 38 ans.

De plus, GOGLIN ne retrouve dans la littérature que 7 survies au delà de 2 ans en l'absence de traitement étiologique.

ETUDE ANATOMIQUE DU COEUR HEMOCHROMATOSIQUE

Dans le cadre des myocardiopathies, l'hémochromatose primitive occupe une place de choix car elle représente le type d'une maladie de surcharge susceptible de léser le fonctionnement de la fibre cardiaque et de réaliser ainsi une asystolie sévère. La connaissance approfondie du substratum anatomique de cette myocardiopathie pigmentaire pourrait aider à comprendre le mécanisme physiopathologique intime à l'origine des troubles constatés. C'est dans ce but que des études anatomo-pathologiques post-mortem systématiques, ont été réalisées et ont permis de préciser les lésions macroscopiques et de microscopie optique (voire électronique), que nous allons envisager maintenant.

I - L'ETUDE MACROSCOPIQUE

- Le péricarde peut présenter un épaississement peu important, mais il est en général normal. Il peut être le siège d'un épanchement plus ou moins important. Ce fut le cas dans notre observation.

- L'augmentation de volume du coeur, reste souvent modérée (d'après l'ensemble des observations publiées).

- Son poids variant de 300 à 700 grammes.

- Le coeur peut conserver sa coloration, mais il présente typiquement une teinte rouille particulière, qui peut affecter deux aspects différents :

• tantôt diffuse, également répartie dans toute l'épaisseur du myocarde,

• tantôt électivement localisée dans la couche sous-épicardique de la paroi, réalisant des zones brun-rouge pseudo-hémorragiques, disposées, soient en bandes continues, soit en ilôts qui peuvent confluer.

En cas de défaillance cardiaque, le coeur est gros, flasque, classiquement de couleur "feuille morte".

A la coupe :

L'épaisseur des parois est souvent normale, les cavités peuvent être dilatées.

L'endocarde est normal le plus souvent, mais il peut être pigmenté.

II - L'ETUDE HISTOLOGIQUE

Est la plus intéressante de cette étude anatomique,

car elle a permis à de nombreux auteurs de tenter d'aborder la pathogénie de l'atteinte cardiaque et de ses manifestations cliniques.

LETULLE (1895) a reconnu pour la première fois la surcharge pigmentaire (*118*).

DARNIS considère que cette imprégnation sidérosique du coeur est constante au cours de l'hémochromatose primitive (*47*).

Il est en effet habituel d'observer des altérations diffuses et importantes, mais l'examen microscopique peut rester plus discret dans les formes débutantes où l'on ne retrouve que des images irrégulièrement dispersées.

D'une manière générale, les lésions sont maximum dans les régions sous-épicardiques (comme le laissait prévoir l'aspect macroscopique).

Pour HARVIER et coll. les lésions frappent, par ordre décroissant : le ventricule gauche, les piliers, la cloison inter-ventriculaire, le ventricule droite, les oreillettes et les auricules. On a également mis en évidence des lésions du tissu nodal mais l'existence d'une corrélation entre la surcharge ferrique à ce niveau et la survenue de troubles du rythme est diversement appréciée.

Pour JAMES (*103*), les troubles du rythme sont dus à des lésions du tissu nodal par surcharge ferrique se situant uniquement au niveau du noeud atrio-ventriculaire et du faisceau de Hiss. Le noeud sinusal étant normal. Cette constatation lui suggère la possibilité d'une dualité de métabolisme entre ces deux éléments d'origine embryologique différente.

Pour SCHELLHAMER (*157*), au contraire, la surcharge en fer du noeud sinusal se voit avec une même fréquence que celle du noeud atrio-ventriculaire ou celle du faisceau de Hiss et il n'existe aucune corrélation entre l'intensité des troubles du rythme et celle de la surcharge ferrique retrouvée dans le tissu nodal.

Laissant de côté ces constatations topographiques et étio-pathogéniques nous aborderons l'étude histologique proprement dite des lésions cardiaques. Celle-ci nous amène à analyser successivement :

- les dépôts de fer
- les lésions cellulaires
- les réactions conjonctives.

1) La surcharge pigmentaire :

Avant d'entreprendre son étude, nous tenons à dire que les lésions décrites dans ce chapitre ne sont pas typiquement celles de la myocardiopathie, mais des lésions qui se retrouvent dans l'ensemble des viscères atteints par l'hémochromatose, dont le coeur n'est qu'un des éléments.

Cette étude plus générale nous a semblée primordiale pour comprendre les lésions typiquement cardiaques, tant il est vrai qu'elles sont indissociables de la maladie causale.

• Aspect du fer déposé : L'hémochromatose est une sidérose diffuse dans laquelle la quantité totale de fer dans l'organisme est accrue dans des proportions considérables, si bien que le fer déborde les tissus où il est normalement stocké, inonde et imprègne les autres tissus.

La forme normale de stockage du fer est la ferritine, complexe ferro-protéinique non pigmentaire, visible seulement au microscope électronique.

Dans l'hémochromatose, comme dans toutes les surcharges, la protéine (apoferritine) est rapidement saturée, et le fer se dépose sous forme d'autres produits où sa concentration est plus forte. Ces produits sont mis en évidence par la classique réaction de Perls ou celle de Tiermann-Schmeltzer. Le fer en excès apparaît sous forme de pigments figurés ou sous forme d'une imprégnation de cer-

taines structures préexistantes.

Les études histochimiques permettent de mettre en évidence deux types de pigments : l'hémosidérine et l'hémofushine.

L'hémosidérine est de beaucoup la plus abondante. Elle paraît être un état très condensé de la ferritine et apparaît sous forme de granulations polyédriques, de taille variée, de teinte jaune-brun brillant, parfois réunies en amas.

L'hémofushine (ou liposidérine) est un pigment brun à grains arrondis, dans lequel le fer participe à des combinaisons organiques complexes dont la nature est encore discutée. L'hémofushine se trouve comme l'hémosidérine dans le tissu conjonctif.

La surcharge hémofushinique est importante dans le coeur. Elle ne serait cependant pas spécifique de l'hémochromatose car elle se retrouve fréquemment dans les tissus atteints par des phénomènes de senescence.

A côté de ces deux pigments, on peut encore noter parfois une imprégnation ferrique de la substance inter-cellulaire conjonctive, sans pigmentation réelle, mais donnant une nette coloration bleue par la réaction de Perls.

2) Conséquences histologiques des dépôts ferriques, étude analytique des lésions :

La surcharge ferrique intra-cellulaire importante, l'encombrement qu'elle crée, gêne le fonctionnement cellulaire (ce qui explique cliniquement l'apparition de signes fonctionnels). L'aboutissement en est la mort cellulaire, ou sidéro-nécrose. Simultanément, les dépôts tissulaires provoquent une fibrose plus ou moins intense qui gêne à son tour le fonctionnement des cellules voisines, qu'elles soient ou non remplies de pigment. Cette sidéro-fibrose est responsable des importants remaniements architecturaux, quelquefois observés.

Au niveau du myocarde, sujet qui nous intéresse ici, la surcharge pigmentaire s'observe à l'intérieur des fibres myocardiques, mais il n'existerait pas seulement une surcharge banale de la fibre, mais tout un processus dynamique physico-chimique complexe au niveau des éléments de la myofibrille élémentaire elle-même, ce processus aboutissant à la déchéance physiologique du myocarde.

Les fibres ne sont pas seules atteintes et le pigment envahit à peu près constamment le tissu conjonctif, occupant les cellules conjonctives de type macrophage.

Il s'ensuit des altérations majeures de ces deux types d'élements :

a) Altération cellulaire de la fibre myocardique :

Les stades successifs de l'enrichissement pigmentaire de la fibre se traduisent par des images cytologiques propres à chaque stade ; les fibres ne sont d'ailleurs pas toujours atteintes en même temps, ni à la même vitesse, c'est pourquoi sur une même coupe, on peut retrouver des fibres à ensemble structural conservé, voisinant avec des fibres surchargées de pigment. Dans ces dernières, le pigment se trouve groupé dans le fuseau sarcoplasmique central, aux deux pôles du noyau, refoulant parfois cette zone qui devient boursoufflée, volumineuse et qui tend à s'étirer vers les extrêmités de la fibre en refoulant les myofibrilles encore intactes à la périphérie de la fibre cardiaque et en s'insinuant en chapelet entre elles.

Enfin, à un stade ultime, des fibres dont le corps boursoufflé a éclaté s'échappent les grains de pigment, au niveau des points de rupture du sarcoplasme.

De cette manière, est réalisée une "mort lente" de la cellule, dont les structures sont peu à peu remplacées par les amas hémosidériniques. On observe ainsi :

- des altérations nucléaires qui sont

constantes pour certains auteurs, même en dehors de toute défaillance cardiaque. Pour d'autres, l'atteinte est discrète, voire même absente. Il faut noter à ce propos, qu'on devra tenir le plus grand compte, dans l'interprétation des images observées, du délai de lecture des coupes histologiques. En effet, les altérations observées sont semblables à celles obtenues expérimentalement par l'autolyse dans des délais de 12 à 18 heures. Quoiqu'il en soit, dans la majorité des cas, les noyaux deviennent monstrueux, et son lysés.

- Des altérations sarcoplasmiques traduites par un oedème avec vacuolisation du sarcoplasme et plus tardivement, dégénerescence des fibres débutant au voisinage du noyau, pour aboutir à la lyse cellulaire.

- Les myofibrilles, bien que refoulées et aplaties, conserveraient longtemps leur striation qui disparaît quand la dégénerescence est avancée.

- Le sarcolemme persiste plus longtemps, sous forme d'étui pigmentaire.

Au stade ultime, la fibre cardiaque est transformée en un bloc d'hémosidérine qui est phagocyté par les histiocytes. Ainsi la nécrose est la conséquence directe de l'accumulation massive du fer.

Les éléments parenchymateux sont de plus lésés par la fibrose qui réduit les apports trophiques vasculaires et entraîne une atrophie cellulaire plus ou moins irrégulière.

b) Altération du tissu conjonctif interstitiel :

La fibrose est la conséquence la plus fréquente et la plus redoutable de la surcharge ferrique. Son importance est habituellement proportionnelle à celle du dépôt.

Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer son apparition, le plus généralement admis est celui de "la fibrose

cicatricielle post-nécrotique". Il se produit une congestion avec oedème et hyperplasie sclérogène dans les zones où les fibres myocardiques nécrosées sont les plus nombreuses.

Ainsi se forment des îlots scléreux entourés de granulations pigmentaires phagocytées par les macrophages. Cette interprétation est en accord avec l'absence de fibrose constatée dans les cas de sidérose peu intense.

Tels sont les aspects histologiques habituellement rencontrés dans l'hémochromatose cardiaque. Néanmoins, cette étude mérite quelques réflexions. En effet, l'examen histologique post-mortem présente l'inconvénient majeur d'analyser des lésions qui traduisent, non seulement la maladie hémochromatosique, mais aussi des processus d'autolyse cadavérique dont il sera nécessaire de tenir le plus grand compte dans l'interprétation des résultats. Plus tardif est l'examen après le décès, plus grande est l'atteinte cellulaire.

Ces notions viennent à l'appui de la méfiance présentée par certains auteurs dans l'interprétation de quelques résultats histologiques morphologiques dont l'interprétation pathologique (concernant en particulier les altérations des cellules myocardiques), est sujette à caution (NICOLAS et coll.) (*136*).

Voilà pourquoi une étude des lésions "in vivo" serait d'un intérêt capital. Outre un intérêt de diagnostic microscopique irréfutable, il serait aussi possible de suivre l'évolution de la myocardiopathie sur des ponctions-biopsies avant et après traitement.

Jusqu'à présent, les seules biopsies réalisées de manière courante sont les ponctions biopsies de foie. Certains auteurs se référant à une étude parallèle des atteintes histologiques retrouvées dans le foie et dans le myocarde, ont conclu à une concordance hépato-myocardique parfaite, tant de la fibrose que la surcharge pigmentaire (*100*). Cela permettrait-il d'extrapoler d'une lésion à l'autre ? Cet aspect de la conclusion ne satisfait pas pleinement et on souhaiterait

posséder une étude anatomique proprement myocardique, réalisée du vivant du malade.

A ce sujet, deux observations ont été publiées : l'une par ARONOW (*8*) en 1969, l'autre par SLAMA et coll. (*161*), en 1971 ; toutes deux concernent des hémochromatoses révélées par un bloc auriculo-ventriculaire isolé. Le traitement de ce trouble du rythme grave ayant nécessité la mise en place d'un stimulateur intra-corporel par voie épigastrique, une biopsie myocardique a pu être réalisée à l'occasion de cette intervention et donner la clef du diagnostic en apportant la preuve histologique d'une hémochromatose cardiaque.

Mais ces observations exceptionnelles restent isolées.

L'occasion se présente rarement de pratiquer de telles interventions. Dans un même esprit, les thoracotomies exploratrices telles qu'elles ont pu être pratiquées à l'occasion de certaines atteintes myocardiques (*91*) et (*164*) et dans le seul but d'obtenir un diagnostic étiologique, posent des problèmes d'inocuité en ce qui concerne leur exécution systématique. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de citer une technique de prélèvement qui est actuellement utilisée et qui permet d'obtenir une biopsie myocardique extemporanée, ceci avec des risques moindres : c'est la ponction-biopsie endocavitaire par sonde de KONNO (*175*).

Technique :

La réalisation de la biopsie est relativement simple puisqu'elle se fait au cours d'un cathétérisme droit selon la technique habituelle. L'introduction d'une sonde de KONNO (dont l'extremité est munie d'une pince à biopsie) à l'intérieur du ventricule droit permet le prélèvement d'un fragment de myocarde. Les seules difficultés sont d'ordre technique et tiennent essentiellement à la relative rigidité du cathéter.

Cette méthode nous paraît donc tout particulièrement intéressante car les risques semblent réduits à ceux du cathétérisme

droit, la probabilité de perforation cardiaque étant seule plus importante.

Une telle biopsie a été réalisée chez un malade présentant une "hémochromatose primitive arrosée", cliniquement évidente, confirmée par le dosage du fer sérique (250 gamma/100 ml) et du coefficient de saturation de la sidérophiline (95 %), ainsi qu'une ponction biopsie de foie montrant une hémosidérose diffuse avec fibrose annulaire.

La ponction biopsie myocardique, réalisée suivant la technique précédemment décrite, à l'occasion d'une asystolie (hépatomégalie mixte avec reflux hépato-jugulaire, tachyarythmie par fibrillation auriculaire avec défaillance ventriculaire droite) a montré :

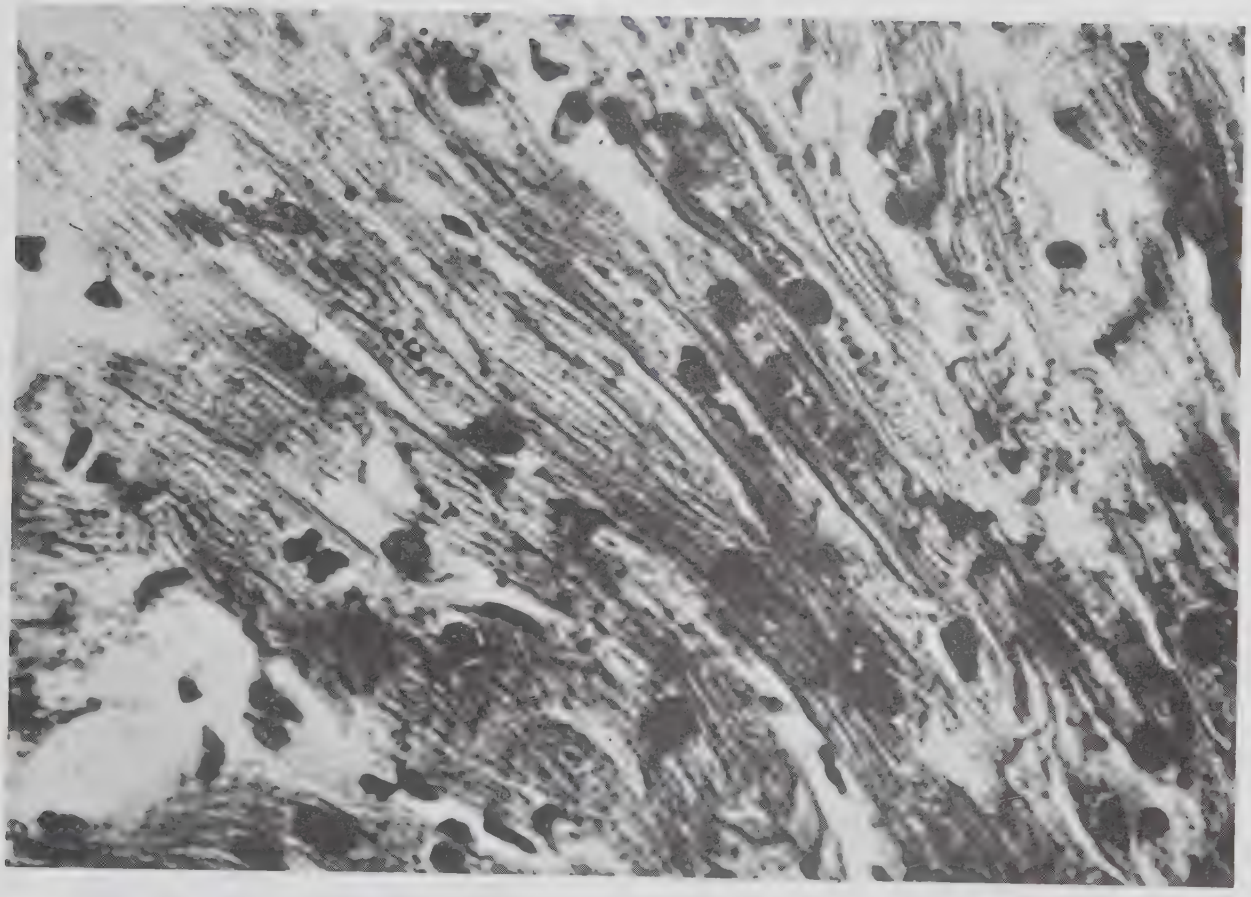
- à l'examen au microscope optique : présence de dépôts hémosidériniques à l'intérieur des fibres myocardiques sous forme de granulations en motte, concentrées autour de l'espace péri-nucléaire. Les éléments cellulaires ne présentent aucune altération. Il n'existe pas de fibrose inter-cellulaire.

- En microscopie électronique : il n'existe pratiquement pas de lésions cellulaires. Le noyau n'est pas altéré. Tout au plus existe-t'il, par endroits, un discret oedème interstitiel. On note, par contre, dans l'espace péri-nucléaire, la présence de gros amas pigmentaires hémosidériniques, correspondant à l'envahissement des structures mitochondriales. Certaines mitochondries sont peu ou pas imprégnées par le pigment ferrique. D'autres, par contre, en sont gorgées et se présentent sous forme de grosses "flaques pigmentaires".

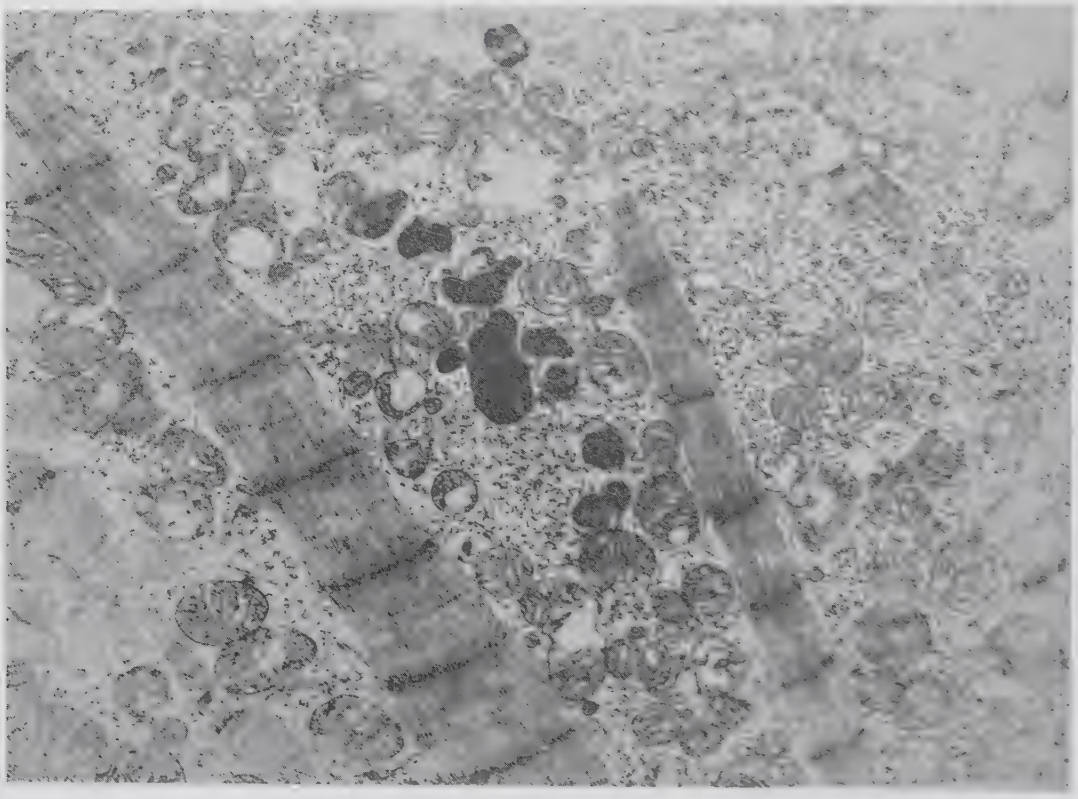
Enfin, il n'existe pas de fibrose inter-cellulaire.

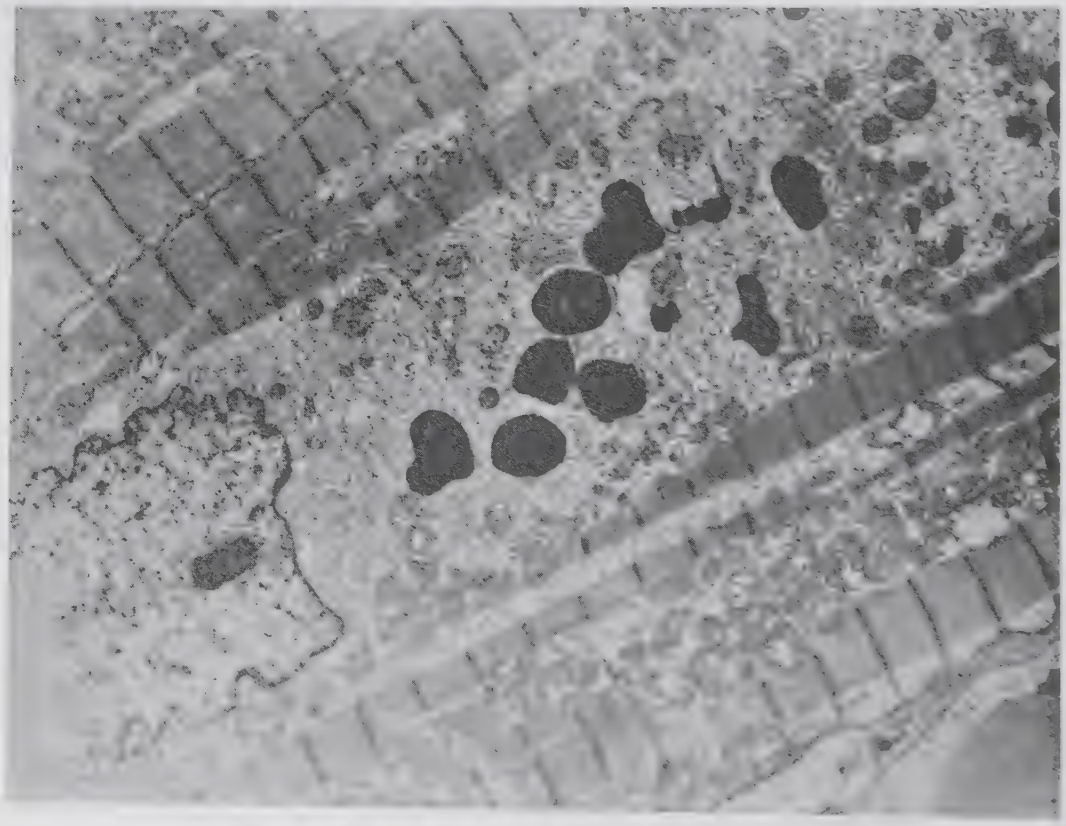
Au total : peu ou pas d'altérations cellulaires,
pas de fibrose,
présence de pigment ferrique en grosses mottes intra-mitochondriales.

MICROSCOPIE OPTIQUE



MICROSCOPIE ELECTRONIQUE





CONCLUSION :

L'étude "in vivo" telle qu'elle a été faite ici a permis de tirer plusieurs conclusions.

L'examen histologique ne montre que peu d'altérations cellulaires de la fibre cardiaque.

Les structures sont conservées, les noyaux sont peu ou pas lésés. La majorité des fibrilles sont intactes ainsi que le sarcoplasme.

A quoi doit on alors rapporter ces constatations qui viennent en contradiction avec les lésions cellulaires rencontrées par la majorité des auteurs telles que nous les avons décrites précédemment.

Il semble que la richesse des lésions cellulaires observées dans les examens anatomo-pathologiques précédemment décrits puisse, dans un grand nombre de cas, être rapportée à des altérations en rapport direct avec des phénomènes de lyse cellulaire post-mortem.

Ces conclusions concordent avec les observations rapportées dans une étude récente de NICOLAS et coll. (*139*). Sur 4 observations avec étude ultra-microscopique (sur des prélèvements post-mortem très précoces), ces auteurs ne rapportent que des modifications très discrètes des éléments cellulaires cardiaques, (alors que trois malades sur quatre étaient porteurs d'une insuffisance cardiaque rapidement mortelle.)

Par contre, et c'est ce qui ressort également de l'étude précédente, les modifications ultra-structurales sont dominées par la surcharge pigmentaire sarcoplasmique (hémosidérine ++) qui se présente sous forme d'opacités très denses se situant à l'intérieur des mitochondries dans l'observation précédente, tandis que NICOLAS et coll. assimilent pour leur part ces opacités aux lysosomes, ce qui leur permet de concevoir l'hémochromatose comme une maladie de surcharge des lysosomes, et par la même d'envisager dans la pathogénie de la maladie, une origine enzymatique.

ABORD PATHOGENIQUE

La pathogénie de l'atteinte cardiaque dans l'hémochromatose reste discutée. Plusieurs théories ont essayé d'expliquer la physiopathologie de l'hémochromatose primitive et de ses complications. Nous étudierons, pour notre part, deux problèmes principaux à la lumière des diverses conceptions pathogéniques exposées jusqu'à présent.

1) Pathogénie des anomalies anatomiques du coeur dans l'hémochromatose

A - Hémosidérose myocardique :

Elle ne diffère pas, dans son mécanisme, de l'hémosidérose constatée au niveau de tous les autres viscères au cours de l'hémochormatose primitive. Nous ferons donc à ce propos un bref rappel des conceptions pathogéniques actuellement admises, concernant l'hémochromatose primitive, car l'étude de ses complications ne peut en être séparée.

Le problème le plus important semble être celui de l'accumulation excessive du fer : au cours de la cirrhose bronzée l'organisme accumule du fer en grand excès, puisque au lieu de 4 à 5 g, il peut en contenir plusieurs dizaines. Cette accumulation est-elle due à une modification de l'absorption intestinale (théorie soutenue par SHELDON (*159*), ou du transfert, ou encore de la mise en réserve du fer. Les mécanismes d'utilisation paraissent, eux, intacts.

De nombreux travaux se sont efforcés de répondre à ces questions sans qu'une réponse satisfaisante ait encore pu être émise.

La lenteur même de formation de ces dépôts constitue une difficulté, la surcharge en fer se faisant très progressivement (accroissement moyen de 1,5 mg/jour). La théorie la plus généralement admise est celle de SHELDON qui veut expliquer ce trouble congénital) et héréditaire du métabolisme du fer par une augmentation anormale de l'absorption digestive au niveau de la muqueuse duodénale. (L'utilisation du fer radio-actif a permis d'en vérifier l'existence et d'en apprécier l'importance).

Il existe donc certainement une augmentation de l'absorption mais son mécanisme reste obscur. La seule thèse cohérente qui ait été soutenue est celle d'un "bloc de la muqueuse" de GRANICK (*87*), mais elle est actuellement controversée.

- Les altérations des mécanismes de transport du fer peuvent s'envisager sous deux aspects : qualitatif et quantitatif.

Si la régulation de l'absorption digestive par le degré de saturation de la sidérophiline reste discuté, les caractères qualitatifs de la sidérophiline semblent par contre pouvoir être mis hors de cause. Cette protéine ne subissant aucune modification dans son affinité pour le fer, ni dans la coloration du complexe, ni dans son comportement électrophorétique ou immuno-électrophorétique, ni enfin dans sa nature chimique (BOTHWELL et coll.) (*17*).

- L'utilisation du fer semble normale (habituellement les malades atteints d'hémochromatose n'ont pas de troubles de l'hématopoïèse et ne présentent pas d'anémie).

- Enfin l'élimination du fer (minime comme chez le sujet normal) n'est pas en cause.

- C'est sur le processus de mise en réserve du fer que se sont portés les derniers travaux.

• La nature du constituant est le premier problème. Comme nous l'avons vu précédemment deux pigments ont été décrits : l'un de nature lipidique : l'hémofushine, l'autre conte-

nant du fer : l'hémosidérine.

Ces deux pigments semblent avoir une signification différente : l'un témoigne de la surcharge ferrique caractéristique et spécifique de la maladie : l'hémosidérine. De nombreux travaux ont été consacrés à sa nature et à ses relations avec la ferritine. Mais tandis que la nature de celle-ci a pu être bien définie, celle de l'hémosidérine est encore mal connue.

La présence de lipofushine, par contre, ne semble pas spécifique, car de tels pigments se rencontrent dans des affections diverses, sans rapport entre elles : (anémie hémolytique, maladie de DUBIN JOHNSON, porphyrie) et dans les viscères des sujets âgés, en particulier le coeur (pigment d'usure ?).

• Modification du métabolisme de la ferritine :

L'hypothèse actuellement soutenue est celle d'une déviation de la régulation du métabolisme de la ferritine ; on envisage que l'anomalie porte, non sur un gêne de structure, mais sur un gêne régulateur. Dans cette hypothèse, la régulation de la biosynthèse de la ferritine serait génétiquement déviée, mais l'origine même de la déviation métabolique introduite par DEBRE, LAMY et SCHAPIRA *(56)* reste encore incertaine.

HEMMELER *(96)* se basant sur les variations nycthémérales de la sidérémie avait évoqué le dysfonctionnement d'un centre hypophyso-hypothalamique régulateur du métabolisme du fer, l'augmentation de l'absorption intestinale du fer pourrait être déterminée par une affinité tissulaire élective (que paraissent confirmer les épreuves d'hypersidérémie provoquée), qui aboutirait à l'accumulation du fer dans les organes de réserve.

• Surcharge myocardique :

Le coeur comme d'autres tissus privilégiés présente une avidité anormale pour la ferritine (obligeant ainsi la

muqueuse duodénale à compenser cette utilisation exagérée).

Dans une étude récente (1971), dont nous avons parlé précédemment, NICOLAS et coll. attribuent une place prépondérante à la surcharge pigmentaire sarcoplasmique (*136*). Cette surcharge forme des opacités assimilées aux lysosomes, ce qui leur permet de concevoir l'hémochromatose comme une maladie de surcharge des lysosomes sans pour autant savoir d'ailleurs, pourquoi le myocarde, comme certains autres organes, présente une telle avidité pour la ferritine alors que les muscles striés squelettiques ne retiennent pas le pigment.

Quoiqu'il en soit, l'hémochromatose cardiaque se caractérise par une accumulation exagérée d'hémosidérine dans les "corps lysosomiaux résiduels", qui la stockent en attendant de pouvoir l'éliminer. L'engorgement du système de digestion intra-cellulaire altère alors l'activité fonctionnelle de la cellule myocardique, ce qui vient à l'appui de la théorie de la myocardiopathie pigmentaire", qui semble généralement admise actuellement.

L'influence bénéfique des saignées répétées au cours des asystolies de l'hémochromatose, tend à prouver que le stockage de l'hémosidérine n'est pas définitif et que l'atteinte myocardique peut rester réversible pendant une certaine période.

2) Pathogénie des manifestations cardio-vasculaires cliniques et para-cliniques :

De nombreux théories pathogéniques ont été élaborées à ce propos. Nous ne citerons que les principales :

a) Certains auteurs, devant l'absence de parallélisme anatomo-clinique, nient le rôle déterminant des lésions histologiques.

C'est la "théorie endocrinienne", soutenue par ROYER DE VERICOURT (1948) (*154*), pour qui l'insuffisance cardiaque est liée

à l'atteinte des glandes endocrines pour former un véritable syndrome endocrino-hépato-cardiaque. Cet auteur développe là sa théorie de la "myocardie", expliquant ainsi la dissociation entre une insuffisance cardiaque mortelle et la faible infiltration pigmentaire constatée anatomiquement. Cette théorie est maintenant abandonnée car, bien que les hormones, et en particulier les hormones sexuelles, participent à la régulation du métabolisme ferrique (LEDERER) (*116*), le déséquilibre hormonal ne saurait être tenu pour responsable de l'hémochromatose.

Niant elle-aussi le rôle des lésions histologiques, a été élaborée la "théorie cellulaire", qui admet qu'un trouble métabolique primitif serait cause des signes cliniques et histologiques. Cette théorie est soutenue par HARVIER pour qui l'apparition d'un pigment chromolipidique (hémofushine) qui nous l'avons dit semble être un pigment "d'usure", traduit une souffrance cellulaire. Ainsi, le trouble primitif de la cardiopathie pigmentaire doit être recherché dans un trouble du métabolisme de la cellule cardiaque.

LAYANI (1955) (*115*), pense que les dépôts sidérosiques se font electivement dans les parenchymes où les échanges sont maximum. Le myocarde ne se comporterait pas comme les autres muscles alors que qualitativement son métabolisme est identique (HEGGLIN, BING, LARCAN). L'excès de fer par lui-même posséderait une influence néfaste sur les enzymes qui président à l'activité biochimique des cellules. WARTER va plus loin, et suggère que le trouble enzymatique pourrait reconnaître une origine génétique propre et s'être constitué parallèlement à la sidérose, sans être directement sous sa dépendance.

b) Mais la plupart des auteurs relient signes cliniques et lésions anatomiques myocardiques.

Plusieurs théories sont alors évoquées :

Pour certains l'hémosidérose est la cause responsable, leur argument majeur étant l'efficacité des saignées.

C'est la conception de la "myocardite pigmentaire",

défendue par l'école lyonnaise (FROMENT et coll.) (*74*).

Pour ces auteurs, le processus qui détermine pigmentation avec sclérose dégénérative multiple (foie, pancréas, glandes endocrines) peut déterminer des lésions myocardiques comparables.

Les autres auteurs anglo-saxons (BOTHWELL (*17*), LEWIS (*120*), SWAN (*165*) suivant cette théorie. BOTHWELL en particulier accorde plus de valeur à la rapidité avec laquelle s'est déposé le fer, plutôt qu'à la quantité totale de fer dans le myocarde.

Pour THERET (1955) (*167*), la déchéance myocardique n'est pas un épiphénomène passif de surcharge pigmentaire, mais elle correspond à un trouble profond de l'équilibre physico-chimique de macro-molécules fibrillaires et sarcoplasmiques, plus particulièrement au niveau de l'élément contractile de base dont l'atteinte est précoce et à l'origine de la déchéance fonctionnelle du coeur, constatée cliniquement, même si, plus tard, l'anatomie pathologique ne révèle pas de grande étendue.

L'éjection du disque sombre de l'alignement myofibrillaire sous forme d'un complexe sels de fer-lipoïdes est suivi d'une impossibilité de travail physiologique normal et peut, peut-être expliquer la quasi impuissance des toni-cardiaques à stimuler le myocarde, celui-ci étant atteint au niveau de son potentiel contractile, bien avant les grands délabrements tardifs, et d'ailleurs inconstants, coïncidant avec des signes cliniques majeurs.

Pour d'autres auteurs enfin, la fibrose est l'élément déterminant. La sclérose exubérante envahissant les fibres musculaires, les dissociant avec atteinte grave des éléments contractiles, réduit l'ensemble du myocarde à une sorte de "sac fibreux inextensible". Le rôle de la fibrose est alors prédominant dans la génèse de l'insuffisance cardiaque (théorie soutenue par CHICHE et coll. (*36*), reprise ensuite par FAIBRE et coll. (*69*), qui nuancent cette opinion en admettant que la sclérose seule ne peut suffire à expliquer toutes les formes

d'asystolie.

Cette opinion est toutefois contestée par WASSERMAN (*182*) et COELHO (*38*) qui soulignent le caractère modéré de la sclérose interstitielle et mettent l'accent sur les lésions des fibres musculaires siège d'atrophie, de dégénérescence hyaline, et surtout de surcharge ferrique considérable.

Certains, enfin, font jouer un rôle majeur aux lésions oedémateuses, interstitielles, (mettant en avant la variabilité des signes électrocardiographiques).

En réalité, il est très probable que toutes les lésions histologiques constatées ne s'opposent pas mais au contraire s'intriquent pour participer à la génèse des signes cardiaques.

Si, bien souvent, les insuffisances cardiaques de l'hémochromatose peuvent être rapportées à une sclérose myocardique génératrice d'asystolie, celle-ci n'est pas toujours suffisante pour expliquer la gravité des troubles constatés. Il ne faut pas oublier que l'hémochromatose est une maladie métabolique générale aux multiples retentissements qui peut, en tant que telle, avoir une action sur la fibre myocardique.

A la lumière des travaux récents, on peut envisager le trouble primitif comme une affection cellulaire de nature enzymatique, intéressant plus particulièrement certains parenchymes, et traduisant un trouble métabolique, un dysfonctionnement biochimique, en rapport avec les dépôts de fer.

AU TOTAL, toutes les hypothèses pathogéniques jusque là admises, paraissent s'intriquer pour expliquer la génèse de l'insuffisance cardiaque hémochromatosique.

Mais il existe encore de nombreuses lacunes dans la connaissance exacte du mécanisme intime des lésions.

S'il existe un rapport quasi certain de cause à effet

entre les dépôts de fer dans le myocarde et l'éclosion de l'insuffisance cardiaque, on ne sait comment agit intimement le dépôt ferrique. L'hypothèse la plus cohérente est que la sidérose engendre un processus de sclérose qui atteint le mécanisme intime de chaque fibre myocardique, notamment au niveau des myofibrilles.

Dans cette hypothèse, deux points sont sujets à interprétation :

- Se peut-il que la sidérose ne soit pas la cause directe de la sclérose et que les deux processus soient indépendants l'un de l'autre ? Et dans cette hypothèse, comment expliquer l'origine de la sclérose ? On a donné, comme argument essentiel en faveur de l'autonomie de la sclérose, que les saignées, qui améliorent la sidérose au point de la faire disparaître quelquefois, soient sans action sur la sclérose et, parant, sur l'insuffisance cardiaque confirmée. Cet argument paraît contestable si on considère qu'en pathologie courante, on constate bien souvent l'existence de processus irréversibles, malgré la suppression de la cause qui leur a donné naissance.

Si on admet le rôle de la sidérose comme démontré, on peut se demander alors si elle est vraiment la seule cause de l'insuffisance cardiaque. L'argument majeur étant qu'il n'existe pas toujours de parallélisme entre l'intensité des dépôts ferriques et la gravité de l'insuffisance cardiaque.

Ces arguments, s'ils n'éliminent pas le rôle de la sclérose myocardique, amènent à invoquer à côté d'elle, le rôle pathogénique de certains facteurs associés, dont le principal actuellement admis est le facteur enzymatique. Une intervention de cet ordre est hautement probable, mais elle est encore très floue. Les études récentes biochimique et ultra-microscopiques, permettront sans nul doute, dans un avenir proche, de mieux préciser son mécanisme intime. Il semble, en effet, n'exister aucun argument contre l'hypothèse que l'hémochromatose est une maladie génétique, enzymatique, avec perturbation du métabolisme

protidique ayant un retentissement sur le fonctionnement des divers organes et tout particulièrement sur celui qui nous intéresse ici : le coeur.

THERAPEUTIQUE

Le traitement des complications cardiaques de l'hémochromatose se confond avec celui de la maladie causale et il est avant tout prophylactique.

En l'absence d'insuffisance cardiaque, on fait appel au traitement mixte, associant saignées et chélateurs. Quand il existe une asystolie, on ajoute à ce schéma une thérapeutique à visée cardiotonique.

Nous aborderons tout d'abord le traitement à visée étiologique, car c'est sans nul doute celui qui présente le maximum d'intérêt.

I - TRAITEMENTS ELIMINATEURS DU FER

a) Nous passerons très vite sur le traitement visant à réduire l'apport alimentaire et l'absorption intestinale du fer.

- Les régimes ferriprives :

Présent dans la plupart des aliments, le fer ne peut être totalement supprimé. Tout juste peut-on espérer réduire son apport, en supprimant les aliments qui en contiennent le plus (levures et germes de blé, légumes verts et surtout légumes secs, sans oublier le vin). Mais, de toutes manières, son effet est minime.

- Médications destinées à freiner l'absorption intestinale : le phosphate, l'hydroxyde d'alumine et plus récemment la desferrioxamine (per os) ont été utilisés pour tenter d'éliminer l'absorption

du fer.

b) Plus intéressants sont les traitements éliminateurs du fer vrais : chélateurs et surtout saignées.

Ce sont ceux qui nous intéressent le plus ici, car les données anatomo-pathologiques et les tentatives de déductions pathogéniques envisagées plus haut ont montré l'importance de la lutte dirigée contre le stockage tissulaire du fer en même temps qu'elles laissaient prévoir ses difficultés et ses limites.

1) Traitement mobilisateur et éliminateur du fer :

Les premiers essais thérapeutiques visant à mobiliser le fer et à débarasser les tissus de leur surcharge remontent à 1944 (FISBACH).

En 1952, CACHERA et DARNIS (*30*), utilisent le B.A.L. qui, en se combinant au fer (comme d'ailleurs à d'autres métaux lourds), favorise son élimination. Ce produit aux résultats peu appréciables, est actuellement abandonné.

• Les chélateurs non sélectifs :

Une série de médicaments ont été essayés dans le traitement de l'hémochromatose.

- l'Acide éthylène diamine tétracétique (ou E.D.T.A.),
- le Versenol,
- la Pénicillamine,
- le D.T.P.A.,

mais tous ces produits n'ont eu qu'un succès éphémère, les résultats cliniques étant décevants car l'élimination ferrique (d'ailleurs non sélective) reste insuffisante pour avoir un effet thérapeutique valable.

• La Desferrioxamine B :

Commercialisée sous le nom de DESFERAL, elle est

le meilleur chélateur actuel du fer.

L'identification et la synthèse de la Desferrioxamine ont été réalisés dans les Laboratoires de Recherche de CIBA à BALE et les premiers résultats ont été exposés au IX Congrès de la Société Internationale d'Hématologie en 1962.

Ce produit, électivement adapté à la chélation du fer, a suscité de nouveaux espoirs et donné un nouvel élan à la thérapeutique des hémochromatoses par les chélateurs.

•• Posologie et mode d'emploi :

La dose quotidienne optimum, basée sur l'étude de la sidérurie provoquée, est fixée à 1000 mg (1 ampoule de 2 ml contient 500 mg), par voie parentérale (intra-musculaire essentiellement ou intra-veineuse, le mode d'introduction ne semblant pas jouer de rôle important).

Le traitement comporte des injections quotidiennes prolongées pendant plusieurs mois, de façon continue ou discontinue.

•• Tolérance du traitement :

Elle est habituellement remarquable, malgré la répétition des injections. Aucun incident d'intolérance n'est mentionné, en particulier aucun désordre électrolytique car ce chélateur est spécifique du fer. A cet égard, la Desferrioxamine est fondamentalement différente des autres chélateurs envisagés avant elle.

•• Résultats sur l'élimination du fer urinaire :

La sidérurie est le test d'efficacité du traitement.

La moyenne est de 10 à 20 mg/24 h pour une injection intra-musculaire de 1g/j. (ALBA-HARY) (*4*), CAROLI, VACHON (*172*).

Elle est cependant variable selon les sujets et chez un même sujet, selon la dose utilisée et le stade évolutif de l'affection ; elle peut rester inférieure à 10 mg.

La durée de l'excrétion n'excède pas 24 heures.

•• Résultats cliniques et anatomiques :

Les observations publiées sont maintenant assez nombreuses pour apprécier la qualité des résultats du traitement par la Desferrioxamine. Utilisée à la dose de 1200 mg/jour, elle permet une élimination moyenne de 10 mg de fer par jour. Utilisée à cette dose, on pourrait donc espérer obtenir une élimination de 3 à 4 g de fer par an. Mais ces résultats paraissent modérés et n'autorisent pas à envisager ce chélateur comme un moyen suffisant d'élimination ferrique. Au cours des hémochromatoses graves, il semble donc logique d'associer ce traitement par les chélateurs aux saignées répétées (éliminant 7 à 8 g de fer par an en moyenne).

2) Les saignées :

Les soustractions sanguines (dont 2 litres contiennent environ 1 g de fer), représentent, en dehors de la sidérurie provoquée par les chélateurs, le seul moyen d'éliminer le fer de l'organisme.

GRANICK (*87*), fut semble t'il le premier à suggérer cette thérapeutique mais la méthode fut, pour la première fois réalisée par DAVIS et ARROWSMITH (*54*), en 1950, à la suite des recherches de FINCH (*71*), BEYERS et GITLOW (*12*). Depuis cette date, les publications furent nombreuses pour faire connaître les résultats de tels traitements. Ce sont celles de HOWARD (*102*), MEYERSON et CAROLL (*136*), et en France, de DARNIS (*49*), CONTE (*43*), puis VACHON (*173*). On dispose maintenant d'un recul de plus de 10 ans pour juger à sa valeur la thérapeutique des hémochromatoses par les soustractions sanguines.

•• Conduite du traitement :

L'importance de chaque saignée et leur rythme varie beaucoup suivant les auteurs, mais les chiffres moyens les plus souvent retenus, sont de 500 ml par semaine (du moins peut-on considérer ce chiffre comme valable tant qu'il n'existe pas d'insuffisance cardiaque).

Ces saignées se feront sous réserve d'un contrôle biologique et clinique régulier.

Par la suite, les saignées sont poursuivies au rythme d'une saignée tous les 15 jours, trois semaines, ou moins suivant la régression des symptomes cliniques. Le chiffre total de sang prélevé varie de 25 à 52 litres. Quand arrêter les saignées ? Le chiffre de la sidérémie comme celui de la sidérurie sont des points de repère insuffisants. On se basera plutôt sur la valeur du coefficient de saturation de la sidérophiline et on pourra arrêter les saignées lorsque son taux sera redevenu normal). Dès lors, il suffira de soustractions sanguines minimes (500 ml par trimestre), pour stabiliser l'évolution.

•• Surveillance - tolérance :

- La tolérance est habituellement bonne, mais la surveillance doit être régulière et particulièrement celle du nombre des hématies, du taux d'hémoglobine, et des protéines.

- Une anémie est souvent notée, mais est toujours facilement corrigée.

- Le taux d'hémoglobine est rarement perturbé.

- En raison du risque de baisse protidique, provoquée par les saignées répétées (75 à 80 g pour 500 cc de sang pour HOWELL), l'existence d'une hypoprotidémie avec inversion du rapport S/G témoignant d'une atteinte hépatique sévère, contre-indique le traitement. Dans cette éventualité certains auteurs préconisent une perfusion simultanée de plasma (1/2 litre de plasma apporte environ 30 g de

protides). Mais cette injection complique le traitement et expose à des réactions fébriles et surtout à la transmission d'une hépatite.

- Les accidents d'insuffisance cardiaque +++ :

Nous insisterons plus particulièrement sur ce point du problème.

Des accidents d'insuffisance cardiaque aigue et rapidement mortelle ont été signalés à plusieurs reprises dans la littérature, consécutifs à des saignées répétées. HOFSTETTER (*99*), en 1957, signale le premier une défaillance cardiaque rapidement mortelle au cours d'une hémochromatose après deux saignées de 300 puis 200 cc à 6 jours d'intervalle. POTTON (*149*) décrit l'apparition, après 5 semaines de traitement, à raison de 3 saignées de 300 cc par semaine, d'une asystolie aigue irréductible alors que l'état cardiaque était satisfaisant au début du traitement.

Il s'agit là d'observations à vrai dire rares dans lesquelles le rôle des soustractions sanguines reste discutable.

Il semble, en effet, que dans les deux cas on puisse reprocher une cadence trop rapprochée des saignées, source de désordres hémodynamiques majeurs, susceptibles de retentir sur un état cardiaque toujours précaire au cours de l'hémochromatose. On sait qu'une défaillance cardiaque aigue peut apparaître en dehors de tout traitement soustractif. Aussi, sans aller jusqu'à supprimer ce moyen thérapeutique qui semble indispensable, il est cependant nécessaire d'adapter cette thérapeutique en cas d'insuffisance cardiaque confirmée. Le rythme et l'abondance des saignées seront diminués. Il faudra se contenter de 300 ml par semaine, au début du traitement en tous cas. Lorsque l'amélioration sera jugée suffisante, des saignées plus abondantes pourront alors être faites.

Au contraire, au stade ultime de la

maladie, quand la décompensation cardiaque est majeure, les saignées seront plus prudemment ordonnées, en tous cas plus fractionnées. L'équilibre circulatoire et ionique éminement fragile de la période terminale de la myocardiopathie hémochromatosique, peut facilement être rompu par des spoliations sanguines intempestives. A cette période, il faut le dire, aucun geste ne paraît efficace.

II - RESULTATS DU TRAITEMENT SUR LA MYOCARDIOPATHIE

Les saignées ont, pour la majorité des auteurs, un effet favorable sur les cardiopathies pigmentaires.

Quand on sait quel pronostic péjoratif comporte la survenue d'une insuffisance cardiaque dans l'évolution de l'hémochromatose, (GOGLIN (*80*) retrouve en 1964, seulement 7 survies supérieures à 2 ans), on comprend quel progrès constitue l'utilisation de cette thérapeutique dans les asystolies. Plusieurs résultats favorables ont été rapportés par différents auteurs :

MAC ALLEN (1 cas), 1957 (*126*) ; CONTE et coll. 8 observations en 1965 (*43*) ; EVANS (2) en 1959 (*68*) ; GROSBERG (1), 1961 (*90*) ; LJUNG (1) en 1958 (*122*) ; MIROUZE (1) en 1963 (*132*) ; ACAR (2) en 1967 (*2*).

L'efficacité des saignées est majeure sur les signes cliniques, en particulier les signes périphériques d'insuffisance ventriculaire droite (sous réserve d'un traitement toni-cardiaque et diurétique associé, bien entendu). La dyspnée persiste souvent malgré le traitement dans la majorité des cas rapportés.

Mais si les saignées sont efficaces sur les signes cliniques d'insuffisance cardiaque, les altérations anatomo-histologiques du myocarde persistent souvent indélébiles.

L'hémosidérose myocardique diminue certainement (comme l'hémosidérose hépatique, résultats vérifiés par ponction-biopsie de foie par de nombreux auteurs), mais les altérations des fibres car-

diaques et la fibrose persistent, comme la fibro-cirrhose lorsqu'elle est constituée.

C'est dire l'intérêt d'un traitement très précoce, seul susceptible d'entraîner une guérison totale et définitive. Cette précocité, ainsi que la nécessité d'un traitement régulier, non interrompu, sont considérés comme essentiels par tous les auteurs : il faut en effet intervenir très rapidement et d'une manière suffisante avant l'installation d'un stade irréversible de l'asystolie.

C'est la cause de l'inefficacité des saignées dans l'observation rapportée par COHEN, et BOTHWELL en 1958 (*39*).

La persistance des lésions anatomo-pathologiques permet d'expliquer peut-être la faible action des saignées sur les lésions électrocardiographiques. Alors même que les signes cliniques ont disparu, les altérations électrocardiographiques persistent souvent, en particulier les troubles de la conduction. Les troubles de la repolarisation sont plus volontiers améliorés, pouvant régresser et même disparaître sous traitement.

Quant à la Desferrioxamine, si elle présente théoriquement une bonne indication, permettant d'éviter les désordres hémodynamiques susceptibles de se produire après des saignées répétées, elle n'est considérée actuellement que comme un utile complément du traitement déplétif. Son emploi isolé semblant insuffisant pour faire régresser les manifestations cliniques. Son utilité est souvent plus grande dans la période initiale du traitement où les saignées répétées et abondantes ne peuvent être poursuivies sans risque d'anémie.

III - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

C'est le traitement classique de toute asystolie globale comprenant :

1) régime désodé

2) diurétiques

3) digitaliques.

Mais il faut savoir que le traitement à lui seul est rapidement inefficace.

Comme dans toute myocardiopathie, l'équilibre est difficile à obtenir.

- Les digitaliques surtout, sont moins remarquablement efficaces sur cette fibre lésée et des doses trop fortes risquent de faire apparaître des troubles du rythme cardiaque et, singulièrement, des extra-systoles ventriculaires. C'est dire que le traitement digitalique doit être rigoureusement surveillé, fréquemment contrôlé par des bilans ioniques et des électrocardiogrammes.

- Une remarque doit être rappelée à propos des anticoagulants. Ils sont d'un emploi peu fréquent au cours des hémochromatoses cardiaques. Pourtant, deux arguments sont en faveur de leur emploi, même en l'absence de thrombose patente semble t'il.

- D'une part, il paraît y avoir une possibilité de thrombose intra-cavitaire.

- D'autre part, des examens anatomiques systématiques ont permis de découvrir des thromboses veineuses massives des membres inférieurs et des infarctus pulmonaires, restés asymptomatiques (2 cas rapportés par GOGLIN).

Pour notre part, nous considérerons que cette thérapeutique employée dans notre observation pour une embolie pulmonaire suspectée cliniquement et électrocardiographiquement au cours de la première décompensation cardiaque de notre malade, s'est avérée efficace et sans danger (sous réserve de l'arrêt momentané des injections intramusculaires du Desféral, si cette thérapeutique est en cours).

Le régime sans sel et les diurétiques sont dans tous les cas indispensables.

Les troubles du rythme, une fois installés, justifient

leur habituelle thérapeutique symptomatique : Procaïnamide, Lignocaïne seront utilisés avec les précautions d'usage. Il faut noter la gravité des extra-systoles trop nombreuses. Elles justifient que le patient soit placé sous moniteur électronique afin que soit dépistée dès son apparition, la survenue d'un trouble du rythme plus grave : tachycardie ou fibrillation ventriculaire, qui nécessiterait l'application d'un choc électrique.

WAREMBOURG (*179*) signale la réduction d'une arythmie complète par choc électrique au cours d'une péricardite constrictive.

Par ailleurs, dans une observation récente, que nous avons rapportée plus haut, SLAMA et coll. (*161*) signalent un cas de bloc auriculo-ventreiculaire lié à une hémochromatose et traité par implantation d'un stimulateur intra-corporel (une observation de ARONOW (*8*), identique a été rapportée en 1969).

EN CONCLUSION :

La thérapeutique de la myocardiopathie pigmentaire est avant tout celle de la maladie causale.

En se référant à l'histoire des hémochromatoses dans les 50 dernières années, on se rend facilement compte que, parmi les nombreuses thérapeutiques (soit symptomatiques, soit à visée pathogénique) successivement proposées, deux restent essentiellement valables : au premier rang viennent les saignées répétées. Celles-ci restent jusqu'à présent la seule méthode susceptible de soustraire des quantités importantes de fer et de transformer l'état des malades.

En seconde place vient la Desferrioxamine B qui avait suscité bien des espoirs, mais qui devra se limiter à un rôle d'appoint ou à celui de relai dans certaines formes accompagnées d'une anémie importante.

Dans tous les cas, le traitement sera d'autant plus efficace qu'il sera institué plus précocément, avant que ne soient constituées des lésions tissulaires irréversibles.

Enfin, ni l'âge, ni l'insuffisance cardiaque ne doivent faire renoncer au traitement. Tout au plus devra-t'on adapter la thérapeutique au degré de gravité de la décompensation cardiaque et y adjoindre un traitement cardio-tonique approprié.

CONCLUSION

L'atteinte cardiaque de l'hémochromatose apparaît comme une complication tardive et irréversible d'une maladie à grande diffusion viscérale.

Nous nous sommes efforcée dans ce travail, de retracer, à propos de l'observation d'une hémochromatose cardiaque, les diverses manifestations cliniques, électrocardiographiques et hémodynamiques de la myocardiopathie pigmentaire.

Son étude anatomique permet de retrouver des modifications constantes de l'aspect et de la structure du myocarde avec des altérations microscopiques de 3 ordres : surcharge pigmentaire, altération des fibres myocardiques, et fibrose interstitielle.

Une nouvelle technique de prélèvement myocardique "in vivo", la ponction-biopsie endocavitaire, aurait l'avantage de permettre une étude histologique extemporanée des lésions cardiaques, ce qui présente un double intérêt : confirmation du diagnostic et possibilité de surveillance évolutive.

Ainsi peut-on espérer obtenir une connaissance plus précise du substratum anatomique et du mécanisme physio-pathologique intime de la déchéance myocardique qui comportent encore maintenant bien des inconnues.

Dans l'état actuel de nos connaissances, le seul traitement vraiment efficace de la myocardiopathie hémochromatosique est celui de la maladie causale ; la soustraction ferrique par saignées répétées semble avoir transformé l'évolution de l'hémochromatose cardiaque.

On ne saurait, cependant en aucun cas, parler de

"guérison", car le trouble métabolique initial n'étant pas supprimé, une nouvelle ascension ferrique a lieu immédiatement après arrêt du traitement, avec reconstitution rapide de la surcharge. Le traitement sera donc d'autant plus efficace qu'il sera institué plus précocément, avant que se constituent les lésions myocardiques irréversibles : l'hémochromatose n'est pas un état pathologique "figé", mais un processus dynamique qui ne cesse de s'aggraver et on ne pourra espérer en modifier le pronostic très sombre, qu'à partir d'une connaissance précise du trouble métabolique responsable de la déchéance progressive de la fibre myocardique ... ce qui permettrait d'envisager, peut-être, un traitement spécifique seul vraiment efficace.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ACAR (J) et GODEAU (P) : Les difficultés de diagnostic dans les péricardites constrictives. Le diagnostic des adiastolies.

Rev. Praticien, 1960, 10, 1423.

2 - ACAR (J), SLAMA (R), LEBORGNE (P), HERREMAN (F), DELZANT (J.F.), PAULY-LAUBRY (Ch) : Coeur et hémochromatose. Aspects particuliers.

Coeur et Med. Interne, 1967, 6, 17.

3 - ALBAHARY (C), PHU-LICH (N), BOUDENE (C), MARTIN (S) : Traitements de soustraction du fer dans les sidéroses.

Thérapie, 1964, XIX, 201-217.

4 - ALBAHARY (C), RENAULT (J), LABARBE (P) et GIRAUD (J) : Le traitement des sidéroses par la Desferrioxamine B.

Presse Med., 1962, 70, 57, 2823.

5 - ALPER (T), SAVAGE (D.V.) et BOTHWELL (T.H.) : Radio-iron studies in a case of hemochromatosis.

J. of Lab. Clin. Med., 1951, 37, 665.

6 - ALTHAUSEN (T.L.), DAG (R.K.), WEIDEN (S), MOTTERAM (R), TURNER (C.N.) et MOORE (A) : Hémochromatosis.

Arch. Int. Med., 1951, 88, 553-570.

7 - ANDRE (J) : Le démembrement des hémochromatoses.

Rev. Int. Hepatologie, 1961, 11, 113.

8 - ARONOW (W.S.), MEISTER (L) et KENT (J.R.) : Atrio ventricular block in familial hemochromatosis treated by permanent synchronous pacemaker.

Arch. Int. Med., 1969, 123, 433.

9 - BESANCON (P), DE GENNES (L), DELARUE (J) et OUMANSKY : Cirrhose pigmentaire avec insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples.

Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1932, 48, 967.

10 - BESSIS (M) : L'hémosidérose et les mouvements du fer dans l'organisme. Exposé des différents points de vue.

Nouv. Rev. Franc. Hemat., 1962, 2, 250.

11 - BESSIS (M) et CAROLI (J) : A comparative study of hemochromatosis by electron microscopy.

Gastro-enterology, 1959, 37, 538-549.

12 - BEYERS (M.R.) et GITLOWS (E) : Metabolism of iron in hemochromatosis.

Am. J. Med. Sc., 1941, 202-708.

13 - BLOCK-MICHEL (Et) : Contribution à l'étude du métabolisme du fer au cours de l'hémochromatose idiopathique.

Thèse Paris, 1962.

14 - BODIN (F) : Conception actuelle de l'hémochromatose et de son traitement.

La Rev. de Med., 1964, 5, 1001-1006.

15 - BODIN (F) et CONTE (M) : Diagnostic et traitement des hémochromatoses idiopathiques.

Sem. Hop. Paris, 1968, 1599)1608.

16 - BOTHWELL (T.H.) et ALPER (T) : The cardiac complications of hemochromatosis. Report of a case with revew of the litterature.

South. Afr. J. Clin. Sc., 1951, 2, 226.

17 - BOTHWELL (T.H.),VAN DOORN-WITTKAMPFF (H) et ABRAHAMS (O) : Radio-iron studies in hemochromatosis.

J. Lab. Clin. Med., 1955, 45, 167.

18 - BOTHWELL (T.H.), VAN DOORN-WITTKAMPFF (H), DU PREEZ (M.L.) et ALPER (T) : The absorption of iron. Radio-ion studies in idiopathic hemochromatosis, malnutritional cytosiderosis, and transfusional hemosiderosis.

J. Lab. Clin. Med., 1953, 41, 836-848 et 6, 3-15.

19 - BOTHWELL (T.H.), VAN LIGEN (B), ALPER (T), DU PREEZ (L) : The cardiac complications of hemochromatosis; report of a case including radio iron studies and a note on etiology.

Am. Heart J., 1952, 43, 333.

20 - BOULIN (R) : Etude statistique de 70 cas de cirrhose bronzée.

Presse Med., 1945, 53, 326-327.

21 - BOUCHUT (L), LEVRAT (M), FROMENT (R) et LORAT (O) : Les complications cardiaques des cirrhoses pigmentaires. Myocardite pigmentaire.

J. Med. Lyon, 1935, 16, 611.

22 - BOUREL (M), GOUFFAULT (J), BOGUAIS (M), GUILLOU (M) : Etude des complications cardiaques des hémochromatoses. A propos de 39 observations.

Arch. Mal. Coeur, 1963, 56, 1379.

23 - BOUREL (M) et GOUFFAULT (J) : Le coeur dans les hémochromatoses.

Med. Monde (Sem. Hop. Paris), 1964, 40, 131.

24 - BOUREL (M), GOUFFAULT (J), SIMON (M) : Myocardiopathie hémochromatosique.

Rev. Prat., 1970, XX, n° 2, 191-203.

25 - BOUREL (M), SIMON (M) et PAWLOTSKY (Y) : L'entrée en scène clinique de l'hémochromatose idiopathique.

Rapport aux Journées Médicales de France, 1968, 43-47, Ed. Med. Prat. Colombes ed.

26 - BOUVRAIN (Y) et DESSERTENNE (F) : Intérêt des mécanogrammes externes dans les péricardites chroniques constrictives.

Arch. Mal. Coeur, 1965, 58, 789.

27 - BRADFORD (W.D.), ELCHLEPP (J.G.), ARSTILLA (A.U.), TRUMP (B.F.) et KINNEY (T.D.) : Iron metabolism and cell membranes. Relation between ferritin and hemosiderin in bile and biliary excretion of lysosome contents.

Amer. J. Path., 1969, 56, 201-211.

28 - BRICAIRE (H), LUTON (J.P.) : Syndrome endocrinien des hémochromatoses.

Ann. de Med. Interne, Comm. à la Soc Médicale des Hop. de Paris, 21 mai 1971.

29 - BROUSTET (P) : Les cardiopathies pigmentaires au cours des cirrhoses bronzées.

Sem. Hop. Paris, 1951, 27, 1139.

30 - CACHERA (R), DARNIS (F), ROGE (J) et SCHWARTZMANN : Premiers résultats de l'utilisation du B.A.L. dans la thérapeutique de la cirrhose pigmentaire.

Arch. Biol. Med., 1954, 4, 3, 216.

31 - CACHIN (M) : Données nouvelles sur les hémochromatoses.

Concours Med., 1963, 85, 2019.

32 - CACHIN (M) et GODEAU (P) : Les hémochromatoses.

Coeur Méd. Int., 1962, 1, 267.

33 - CATTAN (D), DEBRAY (Ch), JORI (J.P), Mme MARCH (Cl) : Le macrophage péricapillaire du chorion villositaire duodénal, plaque tournante du métabolisme martial. Une théorie de régulation de l'absorption martiale.

Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1966, 6, 431.

34 - CAZAL (P) et MIROUZE (J) : Etude histopathologique des surcharges sidériques en hépatologie.

Pathologie-Biologie, 1958, 11, 845-855.

35 - CAZAL (P) et PAGES (A) : Etude anatomo-pathologique des sidéroses diffuses.

Rapport présenté au XXXIVe Congrès Français de Médecine. Lyon 1963.

36 - CHICHE (P), CARAMANIAN (M), GODEAU (P), GEORGES (R) et LUCCHINI (B) : Hémochromatoses avec I.C., étude clinique, hémodynamique et anatomique d'une observation.

Presse Méd., 1958, 66, 1681.

37 - CLERC (A), BASCOURET (M) et ANDRE (R) : Cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et insuffisance grave du coeur.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1935, 51, 1228-1233.

38 - COELHO (E), PIMENTEL (J.C), DO ROSARIO (M.R) : Cardiac involument in hemochromatosis.

Mallatie Cardiovasculari, 1961, 2, 3, 381-392.

39 - COHEN (I) et BOTHWELL (Th) : Hemochromatosis in a young female.

South Afr. Med. J., 1958, 32, 629.

40 - CONTE (M), BODIN (F), DUHAMEL (Mme) : Traitement des hémochromatoses par les saignées répétées.

Bull. Mém., Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, 114, 519.

41 - CONTE (M), BODIN (F), DUHAMEL (Mme) : Le traitement des hémochromatoses par les nouveaux chélateurs du fer (desferrioxamine).

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1953, 114, n° 6, 533.

42 - CONTE (M), BODIN (F), CONTE)MARTI (Mme) : Le traitement actuel des hémochromatoses essentielles et le pronostic des hémochromatoses (en particulier le cancer du foie).

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1966, 117, n° 10, 945-961.

43 - CONTE (M), GOGLIN (G), JONANDON (J) : Le traitement des insuffisances cardiaques hémochromatosiques par les saignées répétées . Ses indications, ses limites.

Presse Méd., 1965, 73, 2407.

44 - CONTE (M), RISTELHUEBER (J) et JULIEN (C) : Hémochromatose grave traitée par des saignées et améliorée.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, 74, 270-274.

45 - CONTE (M), RISTELHUEBER (J), JULIEN (C) et LE CLUCK (A) : Les hémochromatoses idiopathiques (à propos de 16 observations).

Sem. Hôp., 1959, 11, 465-472.

46 - CORNIER (J.P) : L'évolution éloignée des cirrhoses pigmentaires dépigmentées.

Thèse Lyon, 1965.

47 - DARNIS (F) : Les hémochromatoses.

Rev. Int. Hépatol., 1955, 35, 63-146.

48 - DARNIS (F) : Pathogénie et traitement des hémochromatoses.

Sem. Hôp. Paris, Pathologie-biologie, 1958, 6, 56-65.

49 - DARNIS (F) : L'hémochromatose idiopathique.

La Rev. Méd., 1967, 651-656.

50 - DARNIS (F) : L'hémochromatose idiopathique familiale.

Rev. Prat., 1958, 8, 26, 2985-3007.

51 - DARNIS (F) : Pathogénie et traitement des hémochromatoses.

Path. et Biol., 1958, 6, 11-12, 873-890.

52 - DARNIS (F) : Les hémochromatoses.

La nouvelle presse Méd., 1972, n° 3, 159.

53 - DARNIS (F), MOSSE (A), BREAUTE (C), DELORME (M.L) : Le traitement des hémochromatoses (à propos de 100 cas personnels).

Communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 21 mai 1971, Ann. Méd. Int.

54 - DAVIS (W.D) et ARROWSMITH (W.R) : The effect of repeated bleading in hemochromatosis.

Journ. of Lab. and Clin. Med., 1950, 36, 814.

55 - DAVIS (W.D) et ARROWSMITH (W.R) : Treatment of hemochromatosis by massive venesection.

Ann. Int. Med., 1953, 39, 4, 723-734.

56 - DEBRE (R), DREYFUS (J.C), FREZAL (J), LABIÉ (D), LAMY (M), MAROTEAUX (P), SHAPIRA (F) et SHAPIRA (G) : Genetics of hemochromatosis.

Ann. of Human Gen., 1958, 23, 16.

57 - DE DUVE (Ch) et WATTIAUX (R) : Functions of lysosomes.

Ann. Rev. Physiol., 1966, 28, 435-492.

58 - DERVITE (E) : Les cardiopathies pigmentaires.

Thèse Méd., Lille, 1961.

59 - DESSERTENNE (F), REFET (A), BOUTHOUMIEUX (A), LORENTE (P), CACHIN (J.P) : Sur l'adiastolie d'une hémochromatose.

Arch. Mal. Coeur, 1967, 60, 223.

60 - DONALD (R.A. Mc) et MALLORY (G.K) : Hémochromatosis and hemosideris.

Arch. Int. Med., 1960, 105, 686-700.

61 - DONZELOT (E) : L'insuffisance cardiaque bronzée.

Arch. Mal. Coeur, 1936, 29, 1.

62 - DONZELOT (E), ROYER DE VERICOURT (E) : Un cas d'insuffisance bronzée : syndrome endocrino-hépato-myocardique.

Arch. Mal. Coeur, 1938, 31, 341-345.

63 - DREYFUS (J.C) et SHAPIRA (G) : Problèmes thérapeutiques des hémochromatoses.

Arch. Biol. Méd., février 1957.

64 - DREYFUS (J.C) et SHAPIRA (G) : Le fer, physiologie, pathologie.

Exp. Sc. Ed. Paris, 1958.

65 - DUBRISAY (J) : L'hémochromatose idiopathique.

La Rev. Méd., 1967, 651-656.

66 - DUFFY (T.J), MEISTER (L) : Hemochromatosis. Report of a case followed seven years with repreated phlebotomies and liver biopsies.

Amer. J. Med., 1963, 35, 434.

67 - ENGLE (M.A), ERLANDSON (M), SMITH (C.H) : Late cardiac complications of chronic severe refractory anemia with hemochromatosis.

Circulation, 1964, 30, 698.

68 - EVANS (J) : Treatment of heart fealure in haemochromatosis.

Brit. Med. J., 1959, 25, 5, n° 5129, 1075-1077.

69 - FAIVRE (G-, GILGENKRANTZ (J.M), CHERRIER (F), TENETTE (C), GAUCHER (P) : Hémochromatose et adiastolie. A propos d'une observation anatomo-clinique.

Arch. Mal. COeur, 1961, 54, 935.

70 - FAIVRE (G), GILGENKRANTZ (J.M), CHERRIER (F), TENETTE (C) : Le coeur dans l'hémochromatose. Considérations hémodynamiques.

Méd. Monde (Sem. Hôp. Paris), 1964, 40, 128.

71 - FINCH (C.A) : Iron metabolism in hemochromatosis.

J. of Clin. Inv., 1949, 28, 781.

72 - FINCH (C.A), HEGSTEDT (D.M), KINNEY (T.D), THOMAS (E.D), RATH (C.E), HASKINS (D), FINCH (S) et FLUHARTY (R.G) : Iron metabolism. The pathophysiology of iron storage.

Blood, 1950, 5, 953.

73 - FINCH (S.C) et FINCH (C.A) : Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease.

Médecine, 1955, 34, 381-430.

74 - FROMENT (R), LEVRAT (M), VACHON (R) et PLAUCHU (M) : Cirrhose et myocardite pigmentaires.

Arch. Mal. Coeur, 1942, 35, 97.

75 - FROMENT (R) et LORAS (R) : Les complications cardiaques des cirrhoses pigmentaires et leur pathogénie.

Gaz. Méd. de France, 1937, 44, 187.

76 - GENNES (L. DE) : Les aspects endocriniens des cirrhoses bronzées.

Rev. Int. Hépatol., 1951, 3, 30-42.

77 - GENNES (L. DE), DELARUE (J) et ROYER DE VERICOURT (E) : Sur un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardie. Le syndrome endocrino-hépato-cardiaque.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1935, 51, 1088-1097.

78 - GENNES (L. DE), DELARUE (J) et ROYER DE VERICOURT (E) : Le syndrome endocrino-hépato-cardiaque.

Presse Méd., 1936, 44, 377-381.

79 - GILLY (R), SIRE (J), RENAULT (B), BOUCHET (C), SICARD (D), BERATO (J) : A propos de l'observation anatomo-clinique d'une hémochromatose avec insuffisance cardiaque.

Marseille Méd., 1964, 101, 950.

80 - GOGLIN (G) : Les manifestations cardio-vasculaires de l'hémochromatose primitive (à propos de 57 observations).

Thèse Paris, 1962.

81 - GOGLIN (G) : L'atteinte cardio-vasculaire au cours de l'hémochromatose primitive.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1966, 117, 897.

82 - COGLIN (G) et ABASTADO (M) : Les manifestations cardio-vasculaires de l'hémochromatose primitive.

Gaz. Méd., 1964, 71, 1941.

83 - GOUFFAULT (J) : Le coeur dans les hémochromatoses.

La Clinique, 59, 427.

84 - GOUFFAULT (J), DUPONT (B) et LE BIHAN (G) : Le coeur dans l'hémochromatose.

Rapport aux Journées Médicales de France, 1968, 57-64, Ed. Méd. Prat., Colombes Ed.

85 - GRANICK (S) : Iron metabolism and hemochromatosis.

Bull. of the N.Y.Ac. of Med., 25, 403, 1949.

86 - GRANICK (S) : Structure and physiological functions of ferritin.

Physiol. Rev., 1951, 31, 489.

87 - GRANICK (S) : Iron transport mechanisms in the intestinal tract in metabolism and function of iron.

Report of the 19th Ross Pediatric Research Conference; Ross Laboratories Columbus, Ohio 15, 1956.

88 - GRANICK (S) et MICHAELIS (L) : The presence of ferritin in the duodenal mucosa and liver in hemochromatosis.

Proceed of the Soc. for Exp. Biol. and Med., 1947, 66, 296-298.

89 - GRIMAUD (J.A) : Essai de réalisation d'une hémochromatose expérimentale.

Thèse Lyon, 1969.

90 - GROSBERG (S.J) : Hemochromatosis and heart fealure ; presentation of a case with survival after three years treatment by repeted venesection.

Ann. Int. Med., 1961, 53, 550.

91 - GROSGOGEAT (Y), PAILLAS (J), AUZEPY (Ph), DEPARIS (M) et FACQUET (J) : Les myocardiopathies alcooliques. Données de l'anatomo-pathologie et de la microscopie électronique.

Arch. Mal. Coeur, 1971, 64, n° 1, 36-47.

92 - GUILLON (J) et DELUMEAU (G) : 50 observations d'hémochromatose idiopathique.

J. Méd. Nantes, 1961, 1, 1.

93 - GUILLON (J) et PERRIN (D) : Pathogénie et physiologie de l'hémochromatose familiale.

Feuillets Prat., 1968, 33, 25-32.

94 - HARVIER (P), DI MATTEO (J), DEUIL (R) et BESCOL LIVERSAC (J) : Les manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires.

Ann. de Méd., 1950, 51, 101.

95 - HELMEYER (L) : Die Hämochromatose : klinik eisenstoffwchsel und pathogenese.

Acta Hematol., 1954, 11, 131-151.

96 - HEMMELER (G) : Le métabolisme du fer.

Masson Edit., 1 vol., 1951.

97 - HOPFNER (C) : Contribution à l'étude du coeur dans l'hémochromatose.

Thèse de Méd., Paris, 1967.

98 - HOPFNER (C), CAULET (T), DIEBOLD (J) : Surcharge pigmentaire du coeur dans l'hémochromatose.

Ann. Méd. de Reims, 1968, V, 213-219.

99 - HOFSTETTER (J.R) : Dangers du traitement de l'hémochromatose par saignées.

Gastroenterologia, 1957, 87, 3-4, 186-191.

100 - HOREAU (J), NICOLAS (G), LEROUX (M.J), BABIN-CHEVAYE (L), ROBIN (Cl) : Etude anatomo-clinique du coeur dans l'hémochromatose idiopatique.

Méd. Monde (Sem. Hôp. Paris), 1964, 40, 132.

101 - HOUSTON (J.C) : Phlebotomy for hemochromatosis. Effect of removing 52 pints of blood in 16 months.

Lancet, 1953, 264, 766.

102 - HOWARD (R.B), BALFOUR (W.M) et CULLEN (R) : Extreme hyperferremia in two instances of hemochromatosis with note on the treatment of one patient by means of repeated venesections.

Journ. Lab. and Clin. Med., 1954, 43, 848.

103 - JAMES (T.N) : Pathology of the cardiac conduction system in hemochromatosis.

New England J. Med., 1964, 271, 92.

104 - JOHN (H.J) : Hemochromatosis without pigmentation of skin : resistance to protamine zinc insulin.

J. Ann. Med. Ass., 1939, 112, 2272-2273.

105 - JOLIFF (A) : Troubles du rythme dans l'hémochromatose.

Thèse de Méd., Bordeaux, 1956.

106 - JULIEN (Cl), LEMONNIER (F), ETIENNE (G), RUBMANN (A), CAROLI (J) : Hémochromatose et desferrioxamine. Premiers résultats à propos de 7 observations.

Arch. Mal. App. Dig. et Nutrition, 1963, 52, n° 6, 669-677.

107 - JUSTIN-BESANÇON (L), LAMOTTE (M), LAMOTTE-BARILLON (S), GRIVAUX (M), DEUIL (R) et PRISCOL (E. DE) : A propos des hémochromatoses.

Revue Méd. Franç., déc. 1960, 873-884.

108 - JUSTIN-BESANÇON (L), LAMOTTE (M), LAMOTTE-BARILLON (S), MARTIN (E) : Aspects cliniques des hémochromatoses idiopathiques.

Rapport présenté au 34ème Congrès Français de Médecine, Lyon, 1963.

109 - KESCHNER (H.W) : The heart in haemochromatosis.

South Med. J., 1951, 44, 10, 927-931.

110 - KLECKNER (M.S), BAGGENTOSS (A.H) et WEIR (J.F) : Iron storage diseases.

Amer. J. Clin. Pathol., 1955, 25, 915-932.

111 - KLEPPING (Cl), CABANNE (F), CORTET (P), JACQUOT (B), MICHIELS (R), DUSSERE (P) : Considérations anatomo-cliniques et génétiques concernant les hémochromatoses primitives et secondaires.

Méd. Monde (Sem. Hôp. Paris), 1964, 40, 120.

112 - LAMOTTE (M), MARTIN (E) et KLEINKNECHT (D) : Les pigments hépatiques de l'hémochromatose idiopathique. Etude histologique de 20 cas.

Presse Méd., 1964, 72, 3361-3366.

113 - LAMY (M) et FREZAL (J) : L'hémochromatose, maladie génétique.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, 74, 369-371.

114 - LANGERON (L), PAGET (M), CROCCEL (L) et ROUTTIER (G) : Sur le traitement de l'hémochromatose par les chélateurs. A propos de 3 observations.

Presse Méd., 1958, 66, n° 54.

115 - LAYANI (F), MARTEAU (R), BENHAMOU (J.P) : Dissociation auriculo-ventriculaire complète au cours d'une myocardite pigmentaire.

Sem. Hôp. Paris, 1955, 31, 800.

116 - LEDERER (J), CANIVEZ (R) et PRINGIE (A) : Hormones sexuelles, métabolisme du fer et hémochromatose.

Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1954, 113, 12-19.

117 - LENOIR (P), ALLANNIC (H), CHAUVEL (A), DANON (G), BOUREL (G) : Sur le traitement de l'hémochromatose par les chélateurs. A propos de 3 observations.

Presse Méd., 1958, 66, n° 54.

118 - LETULLE (M) : Note sur 3 observations de cirrhose hypertrophique pigmentaire.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1897, 13, 205.

119 - LEVIN (E.B) et GOLUM (A) : The heart in hemochromatosis.

Amer. Heart J., 1953, 45, 277-288.

120 - LEWIS (H.P) : Cardiac involument in hemochromatosis.

Amer. J. Med. Sc., 1954, 227, 544.

121 - LEWIS-HOWARD (P) : L'atteinte du coeur dans l'hémochromatose.

The Ann. J. of Med. Sc., 1954, 227, 5, 544.

122 - LJUNG (A.O) : Hjartat vid hemochromatos Nordisk Medicin.

1958, 60, 1422.

123 - LOBRICHON (P) : Le coeur des cirrhoses bronzées.

Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 295.

124 - LORRIAUX (A), BERNASCONI (P), BAILLET (J), LAGORSSE (F) : Hémochromatose cardiaque d'expression clinique majeure chez un jeune jomme de 21 ans.

Lille Méd., 1967, 12, 239.

125 - LYON (R.M) : Hemochromatosis, report of three cases.

Brit. Med. J., 1936, 1, 1297-1299.

126 - MAC ALLEN (P.M), COGHILL (N.F) et LUBRAN (M) : The treatment of hemochromathosis.

Quart. J. Med., 1957, 26, 251.

127 - MARBLE (A) et BAILEY (C.C) : Hemochromatosis.

Am. J. Med., 1951, 11, 590-599.

128 - MARIE (P) : Sur un cas de diabète bronzé suivi d'autopsie.

Sem. Méd., 1895, 15, 229.

129 - MARQUES (M.G), RATO (J.A), CASTER BLANCO MOTA (J) : Hemochromatose con insuffisiencie cardiaca.

Bol. Clin. Hosp. Civ., Lisboa, 1959, 47, 1015.

130 - MIROUZE (J) : Diagnostic anatomique des hémochromatoses.

Rev. Prat., 1958, 8, 3119-3133.

131 - MIROUZE (J) : Le devenir des hémochromatoses traitées par les saignées répétées.

Méd. Monde (Sem. Hôp), 1964, 40, 164-166.

132 - MIROUZE (J), MION (Ch), SCHMOUKER (Y) et KOSTICH (K) : Grande assystolie hémochromatosique. Evolution régressive par déplétions sanguines itératives.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, 114, 415.

133 - MIROUZE (J) et SCHMOUKER (Y) : Physionomie actuelle du diabète sucré au cours de l'hémochromatose idiopathique.

Presse Méd., 1967, 75, n° 45, 2245-2250.

134 - MORETTI (G), STAEFFEN (J), GALLEY (P), MULET (M) et DESCAMPS (F) : Hémochromatose cardiaque cliniquement isolée traitée avec succès par la desferrioxamine.

J. Méd. Bordeaux, 1965, 142, 1983.

135 - MYERSON (R.M) et CAROLL (I.N) : Treatment of hemochromatosis by massive venesection. Report of a case treated by removal of 40 liters of blood in 28 months.

Arch. of Int. Med., 1955, 95, 349.

136 - NICOLAS (G), BOUHOUR (J.B), DELAJARTRE (A), GODIN (J.F) et HOREAU (J) : Myocardiopathie secondaire à l'hémochromatose idiopathique. 4 observations anatomo-cliniques avec étude du myocarde en microscopie électronique.

Arch. Mal. Coeur, 1971, n° 11, 1533-1546.

137 - NYE (R.E), LOVEJOY (F.W), YU (N) : Clinical and hemodynamic studies of myocardial fibrosis.

Circulation, 1957, 16, 332.

138 - OUMANSKY (V) et LONGUET (A) : Syndrome endocrino-cardiaque de l'hémochromatose.

Presse Méd., 1938, 46, 388-391.

139 - PARICENTI (P) : Osservazioni sul cuore nell'emocromatosi.

Folia card., 1950, 9, 4, 345-363.

140 - PAYAN (H) et MURATORE (R) : Les hémochromatoses.

Sem. Hôp. Paris, Arch. Anat. Path., 1956, 32, 3, A 181-A 190.

141 - PERRIN (A) : Les complications cardiaques de l'hémochromatose. Les cardiopathies pigmentaires.

Méd. Monde (Sem. Hôp. Paris), 1964, 40, 122.

142 - PERGOLA (F) : Hémochromatose idiopathique.

Presse Méd., 1967, 75, 1221-1222.

143 - PESTEL (M) : Les hémochromatoses.

Presse Méd., 1964, 72, 1139.

144 - PESTEL (M) et Coll. : Acquisitions pathogéniques récentes sur l'hémochromatose. Intérêt du traitement par la desferrioxamine.

Presse Méd., 1963, 71, 27.

145 - PETIT (D.W) : Hémochromatosis with complete heart block with a discussion of the cardiac complications.

Amer. Heart J., 1945, 29, 253.

146 - PICHOT (J), DORCHE (J), PERROT (L), VACHON (A) : Utilisation de la desferrioxamine B injectable dans la surcharge ferrique des hémochromatoses.

Rev. Lyon Méd., 1965, XIV, n° 6, 241-248.

147 - PIRART (J) : Douze ans de recul dans le traitement des hémochromatoses par saignées répétées.

Méd. Monde (Sem. Hôp. Paris), 1964, 40, n° 3, E 170.

148 - PLAUCHU (M), FEROLDI (J), TOMMASI (P), REVILLARD (J.P), STERLIN (M) : Réflexion à propos de l'anatomie pathologique des hémochromatoses.

Méd. Monde (Sem. Hôp. Paris), 1964, 40, 115.

149 - POTTON (F) et GOUTEYRON (J) : Défaillance cardiaque brutale d'une cirrhose pigmentaire avec diabète traitée par les saignées.

Lyon Méd., 1960, 92, 1109.

150 - ROBILLARD (F) : Le traitement de l'hémochromatose primitive par les saignées et la Desferrioxamine.

Thèse Lyon, 1964.

151 - ROBIN (E.D) et BURWELL (C.J) : Hemodynamic aspects of diffuse myocardial fibrosis.

Circulation, 1957, 16, 730.

152 - ROSSELIN (G) : Aspects biologiques de l'hémochromatose primitive.

Thèse Méd. Paris, 1962.

153 - ROSSELIN (G) : Etude ferrodynamique de l'hémochromatose primitive.

Méd. Monde (Sem. Hôp. Paris), 1964, 40, 107.

154 - ROYER DE VERICOURT (E) : Le syndrome endocrino-hépato-myocardique (sur un aspect de cirrhose pigmentaire).

Thèse Méd. Paris, 1935.

155 - ROYER DE VERICOURT (E), HURET, DELMAS : Myocardie pigmentaire (syndrome endocrino-hépato-myocardique).

Arch. Mal. Coeur, 1948, 41, 530.

156 - SADDI (R) et FEINGOLD (J) : Hémochromatoses idiopathiques, maladie récessive autosomique.

Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1969, 14, 238.

157 - SCHELLHAMMER (P.F), ENGLE (M.A), HAGSTROM (J.W.C) : Histochemical studies of the myocardium and conduction system in acquied iron storage disease.

Circulation, 1967, 35, 631.

158 - SCHREIBER (A.X) : Hemochromatosis and the heart.

Ann. Int. Med., 1957, 47, 1015-1021.

159 - SHELDON (J.H) : Haemochromatosis.

London Oxford University Press, 1935.

160 - SIMON (M), LENOIR (P), PAWLOTSKY (Y), COUSIN (P) : Le syndrome hémochromatose clinique et biologique.

Rapport aux Journées Médicales de France, 1968, 46-56, Ed. Méd. Pratique, Colombes Ed.

161 - SLAMA (R), MOTTE (G), COUMEL (Ph), PASSA (Ph), PERRAULT (M) : Les blocs auriculo-ventriculaires de l'hémochromatose.

Presse Méd., 1971, 79, n° 17, 747-750.

162 - SOULIE (P) et SOULIE (J) : La tamponnade cardiaque ou adiastolie aiguë.

Coeur et Méd. Int., 1969, VIII, n° 3, 393-401.

163 - STAUFFER (M.H), BUTT (H.R) et DOCKERTY (M.B) : Hemochromatosis : clinical features and methods of diagnosis in 27 cases.

Gastroenterology, 1954, 27, 31.

164 - SUTTON (G.C), DRISCOLL (J.F), GUNNAR (R.M) et TOBIN (J.R) : La médiastinotomie exploratrice dans la maladie primitive du myocarde.

Acquisitions nouvelles en pathologie cardio-vasculaire, 1964, 7, 97, Maloine Ed. Paris.

165 - SWAN (W.G.A) et DEWAR (H.A) : The heart in haemochromatosis.

Brit. Heart J., 1952, 14, 1, 117-124.

166 - TETE (R) : Le traitement des hémochromatoses.

Cahiers Méd. Lyonnais, 1969, vol. 45, 15, 1643-1650.

167 - THERET (G) : Etude cytologique des lésions myocardiques dans la cirrhose bronzée.

Arch. Mal. Coeur, 1955, 43, 10, 937-947.

168 - TRIPOD (J) : La Desferrioxamine.

Nouv. Rev. Fr. d'Hémat., 1963, 3, 1.

169 - TUCKER (H), MOSS (L.F) et WILLIAMS (J.P) : Hemochromatosis with death from heart fealure.

Am. Heart J., 1948, 35, 993-999.

170 - VACHON (A) : Essais de traitement des hémochromatoses par les saignées.

Rev. Lyonnaise de Méd., 1958, n° spécial, 335-342.

171 - VACHON (A), DORCHE (P), PALIARD (A), TETE (R) et CORMIER (J.P) : Evolution de la sidérémie des cirrhoses pigmentaires dépigmentées.

Arch. Mal. App. dig., 1965, 54, n° 12.

172 - VACHON (A), LEHMANN (M) et DHERS (A) : Traitement de 6 cas de cirrhoses pigmentaires par les saignées et les chélateurs.

Lyon Méd., 1958, 12, 457-466.

173 - VACHON (A) et PALIARD (P) : Evolution de la cirrhose pigmentaire traitée par saignées.

Rev. Int. Hépat., 1962, 12, 8, 1113-1124.

174 - VACHON (A) et PALIARD (P) : Traitement des hémochromatoses.

Rapport présenté au 34ème Congrès Français de Médecine, 1 vol., 1963, Masson Ed. Paris.

175 - VALLAT (G), JANBON (G), BAISSUS (C) et REYGROBELLET (P) : Hémochromatose primitive. Apport de la biopsie myocardique.

Rapport présenté à la Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et Languedoc méditerranéen, nov. 1972.

176 - VILLARET (M), JUSTIN-BESANÇON (L), DOUBROW (S) et EVEN (R) : Cirrhose pigmentaire avec hémosidérine et hémofushine.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1932, 48, 764-767.

177 - VON RECKINGHAUSEN (F.D) : Über Hämochromatose.

Klin. Wschr., 1889, 26, 925).

178 - WAREMBOURG (G.H), DESRUELLES (J), FOSSATI (P), DERVITE (E) : Les cardiopathies pigmentaires.

Lille Méd., 1962, 7, 676-683.

179 - WAREMBOURG (G.H), NIQUET (G), DUCLOUX (G) et THERY (C) : Adiastolie par péricardite constrictive et hémochromatose.

Lille Méd., 1965, 10, 599.

180 - WAREMBOURG (M), LEKIEFFRE (J), BERTRAND (M), DEMAILLE (A) et DEBAKER (G) : Forme familiale d'hémochromatose à localisation cardiaque inaugurale.

Lille Méd., 1965, 10, 293.

181 - WAREMBOURG (M), LEKIEFFRE (J), BERTRAND (M) et WISSE (P) : Adiastolie révélatrice d'une hémochromatose.

Lille Méd., 1967, 12, 1, 59-62.

182 - WASSERMAN (A.J), RICHARDSON (D.W), BAIRD (C.L) et WYSO (E.M) : Cardiac hemochromatosis simulating constrictive pericarditis.

Amer. J. Med., 1962, 32, 316-323.

183 - WEILL (J.P) : Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire.

Thèse Strasbourg, 1954.

184 - WISSE (P) : L'adiastolie dans l'hémochromatose.

Thèse Méd. Lille, 1966.

185 - WYATT (J.T) : Patterns of pathological iron storage.

A.M.A. Arch. Path., 1956, 61, 42-55.

186 - Les hémochromatoses :

Rapports présentés au 34ème Congrès Français de Médecine, Lyon, 1963. Masson Ed. Paris.

187 - Hémochromatoses :

Vie Médicale (enquêtes), 1966, 47, 1315, 1461.

188 - Les hémochromatoses :

Rev. Prat., 1958.

189 - Iron metabolism.

Symposium international, Aix-en-Provence, 1963. Springer Ed. Berlin, 1964.

TABLE DES MATIERES

	Pages
- INTRODUCTION----------	1
- OBSERVATION----------	3
- COMMENTAIRES----------	15
- A) RAPPEL HISTORIQUE----------	23
- B) FREQUENCE DE L'ATTEINTE CARDIAQUE AU COURS DES HEMOCHROMATOSES PRIMITIVES----------	25
- C) L'EXPRESSION CLINIQUE DE L'ATTEINTE MYOCARDIQUE	29
I - L'insuffisance cardiaque----------	29
II - Les autres manifestations clinique cardio-vasculaires de l'hémochromatose------	30
- D) SIGNES RADIOLOGIQUES----------	33
- E) LES SIGNES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES----------	35
- F) EXPLORATION HEMODYNAMIQUE----------	39
- G) PERICARDITE ET HEMOCHROMATOSE----------	43
- H) PROBLEMES DIAGNOSTIQUES----------	47
- PLACE DE LA CARDIOPATHIE DANS L'EVOLUTION DE LA MALADIE----------	51
- ETUDE ANATOMIQUE DU COEUR HEMOCHROMATOSIQUE--------	53
I - L'étude macroscopique----------	54
II - L'étude histologique----------	54

- ABORD PATHOGENIQUE---------- 65

- THERAPEUTIQUE---------- 75

I - Traitements éliminateurs du fer---------- 75

II - Résultats du traitement sur la myocardiopathie---------- 81

III - Traitement symptomatique---------- 82

- CONCLUSION---------- 87

IMPRESSION OFFSET DE :

Madame POULALION
"OFFSET SECRETARIAT"
Résidence du PARC-à-BALLONS - Bât. C
Rue du Moulin de Sémalen
34000 - MONTPELLIER

Tél. (67) 58.30.35